



CURSO DE MEDICINA

MARIANA PORTELLA LOPES CRUZ

**DOENÇA VASCULAR E DESFECHO DE ANEURISMAS INTRACRANIANOS:
UMA COORTE PROSPECTIVA**

Salvador – Bahia

2022

MARIANA PORTELLA LOPES CRUZ

**DOENÇA VASCULAR E DEFECHO DE ANEURISMAS INTRACRANIANOS:
UMA COORTE PROSPECTIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito da avaliação do componente curricular disciplina Metodologia da Pesquisa 2.

Orientador: Dr. Nicollas Nunes Rabelo

Coorientador: André Luiz Freitas de Oliveira
Júnior

Salvador – Bahia

2022

AGRADECIMENTOS

Escrever este trabalho foi um desafio pessoal gigantesco e confesso que inicialmente existia uma barreira muito grande criada por mim, que foi quebrada aos poucos nesses últimos dois anos escrevendo-o. E agora, neste momento em que o finalizo, percebo o crescimento que obtive. Porém, nada seria possível sem ter aqueles que estão sempre ao meu lado e me ajudam a crescer cada dia um pouco mais, com pequenas conquistas.

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família o apoio de sempre, vocês são minha base e eu não seria nada sem vocês. Agradeço à minha irmã Suzana pelo companheirismo do dia a dia, ao meu pai Marco Túlio pelo esforço e dedicação diária para me proporcionar o melhor. Ao meu irmão Henrique por todos os momentos felizes, pela inspiração de pessoa que desejo ser e por fim, à minha mãe Silvana, meu exemplo mais claro de dedicação, garra, perseverança e atuação profissional.

Ao meu companheiro e coorientador André Luiz Jr. Você com certeza foi a pessoa mais importante na confecção deste trabalho. Ele não estaria pronto se não fosse sua ajuda, seus puxões de orelha e todo companheirismo e cuidado que você tem comigo. Dedico este trabalho a você. Obrigada pelos dois anos e seis meses em que estamos juntos nessa caminhada, o tanto que evolui ao seu lado é indescritível e sou extremamente grata por isso. Que venham mais anos de muitas conquistas e felicidade contigo.

Agradeço também às minhas amigas do Grupo Isógeno (Beatriz, Mariana e Hayala). Obrigada por todas as risadas, por todos os momentos felizes que construímos juntas nesses últimos quatro anos. Não sei o que seria de mim na faculdade sem vocês, evoluímos juntas, passamos por apertos juntas e desejo que nossa amizade só cresça cada dia mais. Quero levar vocês para sempre comigo.

Ao meu orientador Nicollas Rabelo, obrigada professor por ter me dado essa e muitas outras oportunidades de crescimento. Seu suporte e conhecimento foram necessários para mim. Tenho grande admiração ao senhor como profissional e serve de exemplo para a médica que desejo ser no futuro.

Por fim, agradeço à minha professora de Metodologia da Pesquisa, Prof^{ra}. Mary Gomes. Pró, muito obrigada pelo suporte que a senhora me deu nesse período, todo seu cuidado e carinho, com sua forma leve e bem-humorada de me amparar nesse tempo. Obrigada por tudo.

LISTA DE SIGLAS

AI	Aneurisma Intracraniano
HSA	Hemorragia Subaracnoidea
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM	Diabetes Mellitus
GOS	Glasgow Outcome Scale
WFNS	World Federation of Neurologic Surgeons
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
RP	Razão de Probabilidade
HR	Hazard Ratio
OR	Odds Ratio
aOR	Odds Ratio Ajustado

RESUMO

INTRODUÇÃO: Aneurisma intracraniano (AI) é uma dilatação na parede de uma artéria cerebral. Sabe-se que existem fatores que influenciam diretamente na ruptura destes, a exemplo de: sexo feminino, idade, tamanho, localização, além de história prévia de hemorragia subaracnoidea (HSA). Entretanto, ainda não foi elucidado com clareza a relação entre ruptura de AI e doenças vasculares e o desfecho deste paciente. **OBJETIVO:** Investigar a influência de doenças vasculares no prognóstico em seis meses de pacientes com aneurismas intracranianos. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo observacional longitudinal prospectivo sendo um recorte de um projeto maior intitulado: “Análise Molecular de DNA Viral na Parede de Aneurismas Intracranianos Rotos e Não Rotos”. Incluídos pacientes admitidos na emergência do Instituto Central HC-FMUSP com diagnóstico de ruptura de aneurisma ou pacientes eletivos cirúrgicos com aneurismas não rotos entre janeiro de 2018 e novembro de 2019. Foram excluídos aqueles com perda de seguimento antes de 06 meses. Foram registrados os dados demográficos dos pacientes e exames neurológicos na admissão, além disso foi realizado um questionário sobre fatores de risco prévios para doença aneurismática. Foram selecionadas como escalas de desfecho a Escala de Rankin e a GOS. Para comparar as médias, foram aplicados os testes T-Student ou Mann-Whitney, conforme apropriado, para variáveis contínuas. Teste do qui-quadrado para variáveis dicotômicas. As análises estatísticas foram realizadas usando R (R Foundation for Statistical Computing. Viena, Áustria, 2018). **RESULTADOS:** A amostra final foi de 325 pacientes, com $58,8 \pm 9,13$ anos, apresentando, ao menos, uma das comorbidades a seguir: HAS (68,15%) DM (65,58%), tabagismo (74,32%), etilismo (82,14%) e HSA prévia (85%). Através da análise estatística, não houve diferença estatisticamente significativamente em relação à presença de doença vascular entre os grupos de aneurismas rompidos e não rompidos ($p:0,667$). Em relação à primeira não se constatou alteração do Rankin em 06 meses de acordo com doença vascular ($p: 0,319$). A outra análise feita através da GOS, igualmente não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p: 0,344$). **CONCLUSÃO:** Mediante a análise estatística, sugere-se que doenças vasculares não possuem significativa capacidade de influência no prognóstico em seis meses de pacientes com aneurismas intracranianos.

Palavras-chave: Aneurisma intracraniano. Doença vascular. Ruptura. Desfecho.

ABSTRACT

BACKGROUND: Intracranial aneurysm (IA) is a swelling in the wall of a cerebral artery. It is known that there are factors that directly influence their rupture, such as: female gender, age, size, location, in addition to a previous history of subarachnoid hemorrhage (SAH). However, the relationship between IA rupture and vascular diseases and the outcome of this patient has not yet been clearly elucidated. **OBJECTIVE:** Investigate the influence of vascular diseases on the six-month prognosis of patients with intracranial aneurysms. **METHODS:** This is a prospective longitudinal observational study as part of a larger project entitled: “Molecular Analysis of Viral DNA in the Wall of Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms”. Patients admitted to the emergency department of Instituto Central HC-FMUSP with a diagnosis of aneurysm rupture or elective surgical patients with unruptured aneurysms between January 2018 and November 2019 were included. Patient demographics and neurological examinations were recorded on admission, and a questionnaire on previous risk factors for aneurysmal disease was performed. The Rankin Scale and the GOS were selected as outcome scales. To compare the means, the T-Student or Mann-Whitney tests were applied, as appropriate, for continuous variables. Chi-square test for dichotomous variables. Statistical analyzes were performed using R (R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2018). **RESULTS:** The final sample consisted of 325 patients, aged 58.8 ± 9.13 years, with at least one of the following comorbidities: SAH (68.15%) DM (65.58%), smoking (74.32%), alcoholism (82.14%) and previous SAH (85%). Through statistical analysis, there was no statistically significant difference regarding the presence of vascular disease between the groups of ruptured and non-ruptured aneurysms ($p:0.667$). Regarding the first, there was no change in Rankin in 06 months according to vascular disease ($p: 0.319$). The other analysis carried out using the GOS also showed no statistically significant difference ($p: 0.344$). **CONCLUSION:** Through statistical analysis, it is suggested that vascular diseases do not have a significant ability to influence the prognosis at six months of patients with intracranial aneurysms.

Keywords: Intracranial aneurysm. Vascular disease. Rupture. Outcome.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS:	9
2.1	Objetivo primário:	9
2.2	Objetivo secundário:	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	Fisiopatologia dos aneurismas intracranianos	10
3.2	As raízes do problema	11
3.3	Opções terapêuticas	13
3.4	Preditores de desfecho	13
4	MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1	Desenho de estudo	15
4.2	População alvo	15
4.2.1	Critérios de inclusão	15
4.2.2	Critério de exclusão	15
4.3	Amostra do estudo	15
4.4	Coleta de dados	15
4.5	Variáveis do estudo	16
4.6	Análise estatística	17
4.7	Aspectos éticos	17
5	RESULTADOS	18
5.1	Amostra estudada	18
5.2	Perfil epidemiológico	18
5.3	Ruptura versus doença vascular	20
5.4	Rankin e Glasgow Outcome Scale	21
5.5	Placa aterosclerótica e tamanho do aneurisma	22
6	DISCUSSÃO	23
6.1	Perfil do paciente com aneurisma intracraniano rompido	23
6.2	Impacto das doenças vasculares	23
6.3	Expectativa de desfecho	24
6.4	Limitações do estudo	25
7	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27
	ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	31

1 INTRODUÇÃO

Um aneurisma intracraniano (AI) é uma dilatação na parede de uma artéria cerebral. A ruptura de AI é a causa mais comum de hemorragia subaracnoidea (HSA), com uma incidência global de 7,9 por 100.000 pessoas por ano ¹. Apesar dos avanços no tratamento, a taxa de mortalidade de HSA é de aproximadamente 40%, bem como uma taxa de morbidade de 10-20%, e apenas metade dos sobreviventes retorna à vida independente ²⁻⁴. Sabe-se que cerca de 3% da população tem um AI não roto, e um número crescente é detectado devido à maior disponibilidade de técnicas de imagem, além disso, ainda existe um risco anual de ruptura em torno de 1% ^{3,5}. Eles normalmente desenvolvem-se posteriormente a segunda década de vida, sendo que a sua ruptura está numa faixa média de 50-55 anos ⁶. Contudo crianças e adultos mais velhos também podem ser afetados, além disso, são mais prevalentes em mulheres ⁷⁻⁹. Dessa maneira, aneurismas intracranianos são considerados uma emergência neurológica por conta do seu risco de ruptura e aumento das chances de morte do paciente.

Os AIs, estruturalmente, existem dois tipos: saculares e fusiformes. Os aneurismas saculares são bolsas em forma de saco que surgem de uma parede cerebral, enquanto os aneurismas fusiformes (menos comuns) são dilatações que afetam um comprimento curto do vaso, onde todo o diâmetro do vaso é aumentado². Dessa maneira, supõe-se que alterações vasculares podem influenciar enormemente na formação desses aneurismas intracranianos, já que a consequência destes são alterações estruturais dos vasos sanguíneos cerebrais.

Existe uma grande variedade de fatores de risco para formação de AI, como sexo feminino, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), história familiar positiva, idade avançada, tamanho, bem como localização do aneurisma ^{2,10}. Estudos recentes identificaram alguns preditores de ruptura, foram eles: idade, sexo feminino, história de hemorragia, aneurismas > 7 mm e aneurismas nas artérias vertebrobasilares, comunicantes anteriores e comunicantes posteriores. Outros estudos mais antigos identificaram fatores de risco adicionais para ruptura, como forma do aneurisma, variados tamanhos, proporções, ângulos de fluxo ^{5,10}. Além disso, You S.H. *et al* tentaram chegar a uma conclusão decisiva sobre os fatores preditivos para AI roto, entretanto, não conseguiram tirar conclusões firmes devido à limitação do controle interno ou externo na coorte do estudo ¹¹.

Por isso, os fatores de risco para ruptura desses AIs ainda não estão totalmente esclarecidos de acordo com a literatura atual, havendo muita divergência e poucos trabalhos com nível de evidência consistente para identificá-los. Além disso, nota-se que dentre todos os fatores

citados, ainda não foi encontrada uma relação direta de doenças vasculares com o desfecho do AI, sendo uma lacuna a ser preenchida na literatura e de extrema importância para ser elucidada, já que aneurismas intracranianos podem ser consequências de alterações vasculares, logo a sua ruptura e consequente desfecho também pode estar associado.

Diante desse contexto, com a literatura divergente, envolvendo ainda muitos espaços entreabertos a respeito da influência de doenças vasculares no desfecho de aneurismas intracranianos, torna-se necessário uma abordagem individualizada dessa questão para elucidação dessa possível correlação. Por isso, este estudo objetiva realizar uma investigação sobre a potencial influência de doenças vasculares no desfecho de aneurismas intracranianos em seis meses.

2 OBJETIVOS:

2.1 Objetivo primário:

- Investigar a influência de doenças vasculares no prognóstico em seis meses de pacientes com aneurismas intracranianos.

2.2 Objetivo secundário:

- Descrever as características sociodemográficas e epidemiológicas dos pacientes com aneurisma;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Fisiopatologia dos aneurismas intracranianos

Antes de tudo é importante comentar sobre a estrutura de uma artéria intracraniana, sendo ela composta por três camadas: íntima, média e adventícia. A primeira é a camada mais interna e fica diretamente voltada ao lúmen vascular, em contato com o fluxo sanguíneo, composta por monocamada de células endoteliais e matriz extracelular subendotelial. Entre a íntima e a média, existe a lâmina elástica interna. A túnica média, por sua vez, é estruturada principalmente por células musculares lisas. Por fim, a adventícia, a mais externa das camadas, é composta por uma rede de fibras de colágeno tipo I, elastina, nervos e fibroblastos ².

Dito isso, existem tipos específicos de aneurismas, são eles: saculares, determinados por protusões das finais paredes arteriais compostas por uma túnica média extremamente fina ou ausente, bem como uma lâmina elástica interna ausente ou fracionada ¹². Outro tipo são os aneurismas fusiformes em que toda a circunferência do vaso acometido aumenta ou dilata, o que pode ser causado devido a aterosclerose. E um terceiro tipo são os aneurismas micóticos, resultantes de êmbolos infectados decorrentes de endocardite infecciosa ^{3,12-14}.

Ojini descreveu que existem defeitos congênitos em que artérias cerebrais possuem um mal desenvolvimento das camadas arteriais da túnica média e externa ^{14,15}. Além dos fatores congênitos, os adquiridos também podem ser importantes causadores de aneurismas, e a HAS e doença aterosclerótica são os dois mais comuns presentes em estudos ^{3,12,15}. Em outra pesquisa, Cross *et al*, observou em estudos patológicos que existe uma característica comum na formação e ruptura de AI, que é desintegração da lâmina elástica interna². Demais fatores como superfície luminal irregular, hiperplasia miointimal, desorganização da média muscular, hipocelularização e infiltração de células inflamatórias também estão envolvidas nesse processo^{2,3,14}.

Ademais, é importante citar sobre as condições hemodinâmicas nos vasos arteriais que indicam ser outros causadores na formação de doenças vasculares, ainda mais nas artérias cerebrais, já que essas não possuem a lâmina elástica externa que separa a túnica média da adventícia, expondo assim, ainda mais esses vasos encefálicos à estresses hemodinâmicos^{2,14,16,17}. Um local que ocorre AI em frequência relativamente alta é no polígono de Willis (uma anastomose em potencial localizada na base cerebral). É conhecido que as bifurcações do polígono de Willis possuem alta tensão de cisalhamento da parede decorrente do impacto do fluxo de sangue, o

que pode contribuir para formação de AI ^{2,12,18}. O fluxo sanguíneo turbulento produz vibrações nas paredes arteriais que podem coincidir com a frequência ressonância deste vaso, o que gera desgaste da lâmina elástica interna. Sabe-se que a desintegração da lâmina elástica interna é uma das causas que contribuem para formação de aneurismas, principalmente na região do fundo, e é essa lâmina que fornece flexibilidade à artéria ^{2,19,20}.

Após formados, esses aneurismas intracranianos podem crescer lentamente e cursar com ruptura posterior, enquanto outros podem se manter em crescimento, mas não rompem. Ainda não existem fatores concretos que afirmam o porquê de um crescimento mais acelerado ou não ¹⁴, mas Ojini relata que a taxa de crescimento independe da idade do paciente, de sua pressão arterial e tamanho inicial do aneurisma ¹⁵.

Diante de tais informações, pode-se concluir que, o que se entende do processo fisiopatológico atualmente é ainda bastante controverso e diversificado, porém variados fatores podem agir em conjunto, se somarem e contribuir para formação de um aneurisma intracraniano. São eles: doenças congênitas e hereditárias, condições modificáveis como HAS e doença aterosclerótica, bem como condições hemodinâmicas do fluxo sanguíneo que causam alterações estruturais nas artérias intracranianas.

Esse crescimento aneurismal pode causar efeitos clínicos no paciente, já que este é uma pequena massa atípica, em expansão, contida dentro do crânio. Por isso, sintomas como: cefaleia intensa e súbita (que pode ser grave), paralisia de nervos (a exemplo do terceiro par craniano que ocorre em aneurismas presentes na junção entre a artéria carótida e comunicante posterior ou extremidade superior da artéria basilar), perda da acuidade visual, disfunção do trato corticoespinal, vômitos em jato, perda da consciência e convulsões; podem fazer parte do quadro clínico de um paciente com aneurisma intracraniano ^{21,22}. Todos esses sinais e sintomas são consequência da mais devastadora complicação: a sua ruptura. Esta pode vir a originar uma hemorragia (subaracnóidea ou intracerebral), uma condição de emergência neurológica que deve ser tratada o mais rápido possível ^{15,23}.

3.2 As raízes do problema

Atualmente, é de conhecimento diversos fatores de risco que contribuem para formação de aneurismas intracranianos. Dentre esses, existem os fatores genéticos que incluem síndromes hereditárias quando são diagnosticadas em mais de um membro da família; além de aneurismas familiares, mesmo na ausência de uma síndrome hereditária, sendo que essas pessoas com

familiares que tiveram AI ou hemorragia subaracnóidea o risco para desenvolvimento aumenta em até 3,6 vezes ⁷.

Além desses citados, diversos estudos associam a existência de fatores de risco modificáveis como: tabagismo e hipertensão arterial sistêmica (ainda controversa em diversos estudos), e não modificáveis como: sexo feminino, idade avançada, HSA prévia, tamanho do aneurisma, forma irregular, múltiplos aneurismas e localização ^{24,25}. Todos esses relacionados com o crescimento de AI. Entretanto, em uma metanálise realizada por Jin Dianshi *et al*, mostrou-se que desses fatores já mencionados, a HAS, idade, forma irregular e sexo feminino não foram associações independentes significativas para o crescimento de aneurismas cerebrais ²⁴; evidenciando, dessa maneira, uma divergência literária acerca dos preditores para o crescimento aneurismal.

Ademais, em outro estudo realizado por Vlak *et al*, a associação entre tabagismo e HAS aumentou em 15 vezes a chance de desenvolvimento de HSA em relação a pessoas tabagistas normotensas ²⁵. O fator que se demonstra envolvido no tabagismo e que predispõe o crescimento de AI é a deficiência de alfa-1 antitripsina em pacientes fumantes ²⁶. Esta é uma glicoproteína inibitória importante de proteínas séricas, como a elastase neutrofílica, que é responsável pela proteção pulmonar da destruição tecidual feita por proteinases ^{26,27}.

Outrossim, é de conhecimento que a maioria dos AIs não rotos estão localizados na artéria cerebral média e carótida interna, já os rotos na artéria comunicante anterior ^{17,28,29}. Dessa maneira, por existir diferenças entre o desfecho dos aneurismas, outro aspecto importante de ter compreensão é sobre os fatores de risco relacionados à ruptura de aneurismas intracranianos.

O principal fator conhecido é o tamanho do aneurisma, AI maiores têm maior risco de ruptura, sendo que o ponto de corte para baixo risco de ruptura é ser menor que 7mm ^{11,30}. Wang *et al* encontrou relação na localização em bifurcações, formas irregulares e proporção de aspecto com maior probabilidade de rompimento ³¹. Os aneurismas da artéria carótida interna tiveram taxas menores para ruptura, nas artérias comunicantes anteriores e artérias cerebrais anteriores as taxas foram intermediárias, e em contrapartida, aqueles AIs localizados na circulação posterior tiveram índices mais elevados em relação a ruptura de aneurismas ³². Além disso, existe uma relação com maior probabilidade de ruptura naqueles pacientes que já tiveram HSA aneurismática prévia ^{29,32}.

Os resultados da maioria dos estudos convergem para os fatores de risco supracitados. Outros fatores explorados, como sexo, idade, tabagismo e HAS, permanecem como uma incógnita devido às muitas controvérsias na literatura ^{5,30,31}.

3.3 Opções terapêuticas

Existem dois principais tipos de tratamentos cirúrgicos para aneurismas intracranianos: a clipagem cirúrgica e tratamento endovascular. No primeiro tratamento, descrito em 1924, primordialmente por Dandy ³³, é feita a colocação de um clipe de titânio em todo o colo aneurismal para interrupção do fluxo sanguíneo³⁴. Já a segunda intervenção foi descrita em 1974 por Serbinenko F.A. ³⁵, contudo esse tratamento começou a ser mais utilizado em 1991, com Guglielmi e Vinuela, que realizaram a primeira intervenção endovascular de um aneurisma intracraniano utilizando bobinas eletroliticamente descartáveis ^{36,37}.

Para o tratamento de aneurismas intracranianos, várias condições devem ser avaliadas para escolha final da intervenção, como idade do paciente, tipo de aneurisma, riscos do tratamento, por isso depende de cada caso. No entanto, atualmente, com avanço da tecnologia e dos estudos, as preferências têm sido feitas para o tratamento endovascular do aneurisma, tanto rompido quanto não rompido ^{36,38}. Um estudo randomizado (International Subarachnoid Aneurysm Trial – ISAT) comparou o tratamento endovascular com a clipagem cirúrgica em pacientes com aneurismas rompidos. Neste estudo, o tratamento endovascular obteve redução de risco absoluto de morte/invalidez de 7,4% em um ano. A partir dos resultados dessa grande pesquisa, as diretrizes de manejo de HSA apoiaram mais a intervenção endovascular nos aneurismas rompidos em relação à clipagem cirúrgica ³⁷.

3.4 Preditores de desfecho

Mesmo com grande evolução no tratamento dos aneurismas intracranianos, uma complicação frequente e que causa alta taxa de mortalidade é a reruptura intraprocedural (taxa de mortalidade estimada é de 30-38% em aneurismas rompidos e 1,3-16,7% em aneurismas não rompidos) ³⁹⁻⁴³. Nesses casos, aneurismas menores, com diâmetro menor que 3,0 mm, aterosclerose, graus da escala de FISHER para hemorragia subaracnóidea e vasoespasma são os preditores para reruptura intraprocedural. Aneurismas localizados na parte proximal da bifurcação da artéria carótida interna e Escala de Hunt Hess Grau II são fatores menos associados a este desfecho.

Além disso, outro fator que prediz um desfecho favorável ou não é o tamanho do aneurisma, sendo um prognóstico importante para ruptura aqueles de tamanho maiores ⁴⁴. Em um estudo

randomizado realizado por Rosengart *et al*, o desfecho desfavorável foi feito a partir da Escala de Coma de Glasgow 03 meses após o tratamento cirúrgico de pacientes com HSA aneurismática, e este foi associado principalmente a idade avançada, pior grau de WFNS (World Federation of Neurologic Surgeons) na admissão, aneurismas de tamanhos maiores, vasoespasma sintomático e infarto encefálico ⁴⁵.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

O trabalho em questão possui o desenho de um estudo observacional longitudinal prospectivo, se caracterizando como primário quanto à originalidade dos dados colhidos, bem como uma unidade de análise individuada e do tipo clínico. Além disso, os dados foram avaliados de forma analítica. Este estudo trata-se do recorte de um projeto maior intitulado como: “Análise Molecular de DNA Viral na Parede de Aneurismas Intracranianos Rotos e Não Rotos”.

4.2 População alvo

4.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes admitidos na emergência do Instituto Central HC-FMUSP (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) com diagnóstico de ruptura de aneurisma ou pacientes eletivos cirúrgicos com aneurismas não rotos entre janeiro de 2018 e novembro de 2019.

4.2.2 Critério de exclusão

Perda de seguimento antes de seis meses.

4.3 Amostra do estudo

A população deste estudo é composta por amostragem do tipo conveniência, não necessitando, dessa maneira, de cálculo amostral.

4.4 Coleta de dados

Dados demográficos dos pacientes e exames neurológicos na admissão e diariamente depois disso foram registrados. Os casos elegíveis foram submetidos a uma avaliação clínica, que contemplou idade e sexo. Foi realizado um questionário sobre fatores de risco prévios para doença aneurismática que inclui hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus (DM), tabagismo, etilismo, uso de drogas, história familiar, hemorragia subaracnóidea prévia e tempo desde o último evento.

Os pacientes foram acompanhados após 06 meses e avaliados nas escalas de Rankin e Glasgow Outcome Scale (GOS). As consultas de acompanhamento foram realizadas no Ambulatório de Neurocirurgia Vascular do HC-FMUSP ou por telefone. A ocorrência de óbito foi verificada

durante a internação ou durante o tratamento, enquanto as escalas de Glasgow Outcome e Rankin foram avaliadas nos pacientes que ainda estavam vivos.

4.5 Variáveis do estudo

Doenças vasculares foram definidas, mas não limitadas às seguintes condições: irregularidades parietais nos seguimentos cervicais das artérias carótidas internas; ectasia da artéria basilar e associada à ectasia infundibular; placas de ateromas; estenose no segmento supraclinóide da artéria carótida interna direita; ateromatose, assimetria dos segmentos V3 e V4 das artérias vertebrais; persistência do padrão fetal da artéria cerebral posterior direita; duplicação das artérias cerebelares superiores; anomalia de desenvolvimento venoso frontal; anastomose vascular entre a carótida média e as artérias cerebrais à esquerda; irregularidades parietais devido à placa ateromatosa mista; calcificações, placas parietais calcificadas no segmento cavernoso e clinóide; irregularidades parietais no segmento supraclinóide da artéria carótida interna direita; hipoplasia do segmento A1 da artéria cerebral direita; ateromatose calcificada; placas parietais calcificadas; pequenas placas de ateroma calcificadas; placas calcificadas; estenose de anel múltiplo intercalada com dilatações; ectasia infundibular; hipoplasia da artéria vertebral direita → variáveis predictoras (qualitativas e dicotômicas);

Outcome em seis meses através da Escala de Rankin Modificada e Glasgow Outcome Scale (GOS). A primeira mede a independência funcional de pacientes, é utilizada globalmente como medida de deficiência relacionada ao acidente vascular encefálico e o impacto funcional que ele tem no paciente. É uma escala contendo seis graus: Grau 0 – sem sintomas; Grau I – sem deficiência significativa; Grau II – pequena deficiência (incapaz de realizar atividades anteriores, mas capaz de cuidar dos próprios assuntos); Grau III – Incapacidade moderada (exigindo alguma ajuda, mas é capaz de andar sem assistência); Grau IV – Incapacidade moderadamente grave (incapaz de andar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades corporais sem ajuda); Grau V – Incapacidade grave (acamada, incontinente, e exigindo cuidado constante e atenção da enfermagem) ⁴⁶.

Já a GOS é uma escala que avalia lesões cerebrais e descreve o resultado nesses pacientes. Ela possui cinco pontos: 1 – morte; 2 – estado vegetativo persistente (paciente permanece sem resposta e sem fala por semanas ou meses até a morte após dano cerebral agudo); 3 – incapacidade grave (dependentes de suporte diário); 4 – incapacidade moderada (esses pacientes são independentes à vida diária, mas possuem deficiências como disfagia, hemiparesia, ataxia, intelectual, déficits de memória e mudança de personalidade); 5 – boa

recuperação (retomada da vida normal, embora possa haver déficits neurológicos e psicológicos)⁴⁷. → variável de desfecho (qualitativa e policotômica).

4.6 Análise estatística

A estatística descritiva foi aplicada para descrever as características clínicas e demográficas dos pacientes estudados. As variáveis contínuas foram descritas como média (desvio padrão) ou mediana (distância interquartil), conforme apropriado na análise de dados normais. Os dados categóricos foram descritos como frequências (porcentagem válida). Para comparar as médias, foram aplicados os testes T-Student ou Mann-Whitney, conforme apropriado, para variáveis contínuas. Teste do qui-quadrado para variáveis dicotômicas. Um nível alfa bicaudal de 5% foi adotado. As análises estatísticas foram realizadas usando R (R Foundation for Statistical Computing. Viena, Áustria, 2018).

4.7 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP. Inscrição online CAPPesq: 15226 aprovado em 20/06/2016. Aprovado na plataforma Brasil número CAAE: 61719416.6.0000.0068 (ANEXO A).

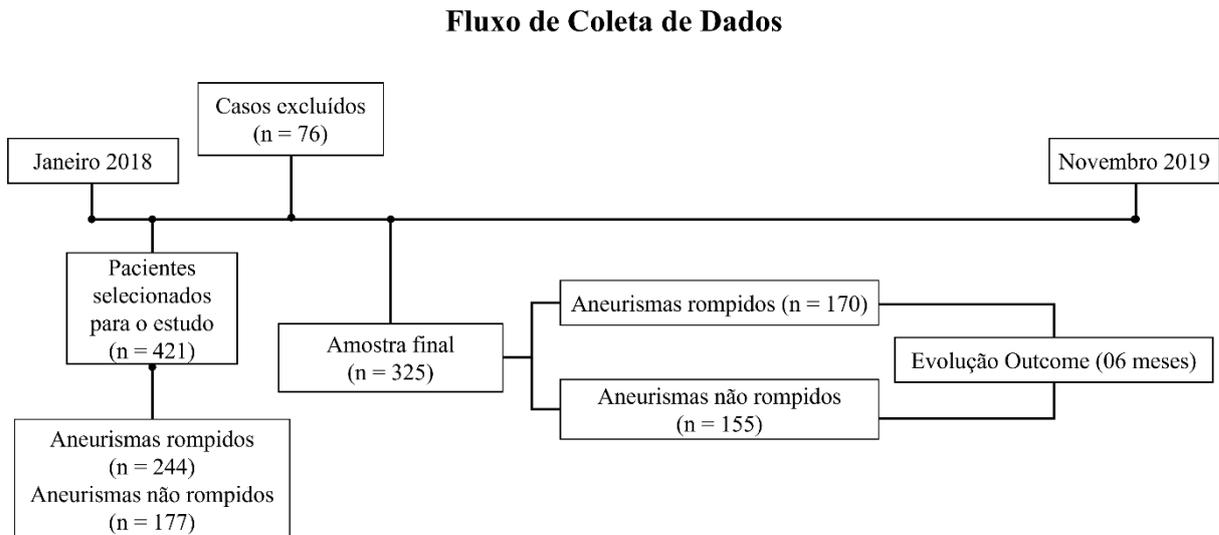
Este estudo de coorte prospectivo foi realizado no Instituto Central do HCFMUSP. O presente estudo está de acordo com o protocolo de estudos observacionais STROBE, e os dados utilizados foram armazenados em Planilhas Excel (Microsoft®) dentro de drivers de disco móveis da pesquisadora, mantendo o sigilo e segurança do processo.

5 RESULTADOS

5.1 Amostra estudada

Foram selecionados para esse estudo 401 pacientes, desde janeiro de 2018 até novembro de 2019. Desses, 244 possuíam ruptura de aneurisma e 177 possuíam aneurismas não rompidos. Foram excluídos 76 casos. Assim, a amostra final foi de 325 pacientes, 170 apresentavam aneurismas rompidos e 155 aneurismas não rompidos. Foi avaliado a evolução do Outcome desses em 06 meses (Figura 1).

Figura 1: Seleção para amostra de estudo de pacientes acompanhados em hospital terciário. São Paulo, 2020.

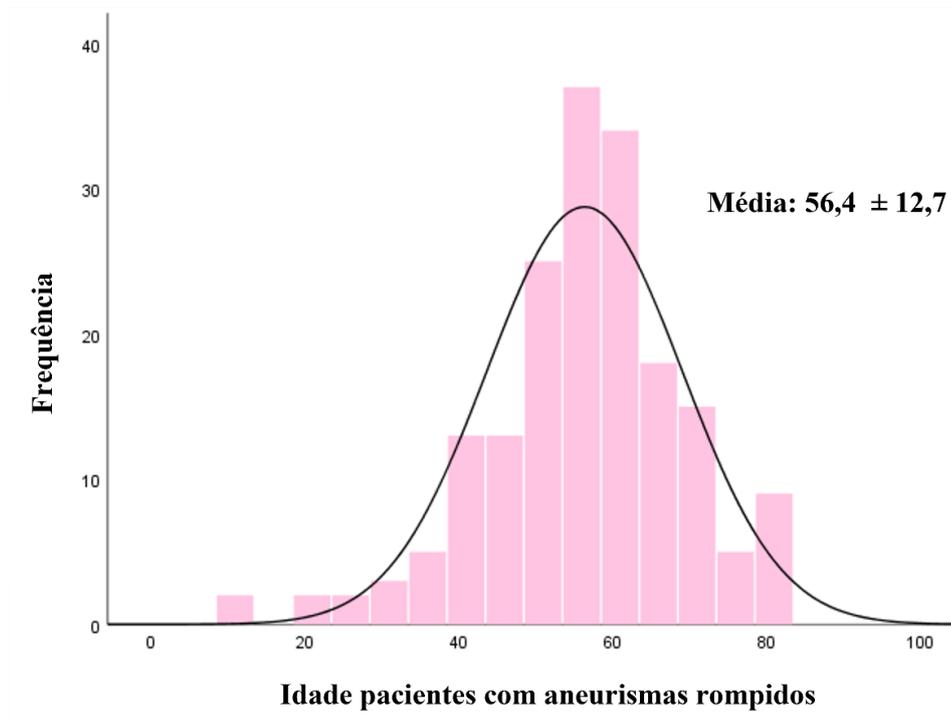


Fonte: elaboração do autor.

5.2 Perfil epidemiológico

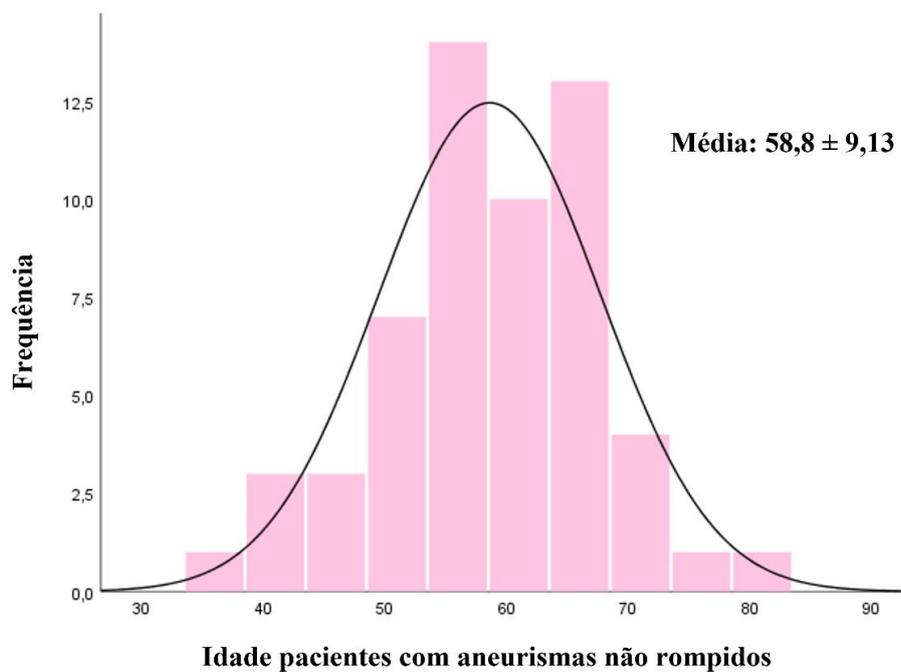
Dentro da amostra do estudo, a média de idade de pacientes com aneurismas rompidos foi de $56,4 \pm 12,7$ anos (Figura 02). Já a média de idade dos pacientes sem aneurismas rompidos foi de $58,8 \pm 9,13$ anos (Figura 03). 56 pessoas eram do sexo masculino (17,23%), dentre eles 8 possuíam aneurisma rompido e 48 tinham aneurisma não rompido. 187 pessoas eram do sexo feminino (57,53%), sendo 48 aneurismas rompidos e 138 não rompidos.

Figura 2: Histograma representando a distribuição de idade em pacientes de aneurismas rompidos. Salvador, Bahia, 2022.



Fonte: elaboração do autor

Figura 3: Histograma representando a distribuição de idade em pacientes de aneurismas não rompidos. Salvador, Bahia, 2022.



Fonte: elaboração do autor

Além disso, 113 pacientes possuíam HAS, dentre essas pessoas, 77 eram de aneurismas rompidos e 16 não rompidos. 37 pacientes não possuíam HAS, sendo 21 pacientes com aneurismas rompidos e 16 com aneurismas não rompidos. Em relação à diabetes mellitus (DM), 61 pacientes possuíam a doença, sendo eles 40 de aneurismas rompidos e 21 de aneurismas não rompidos. 89 pessoas não possuíam DM, sendo eles 58 aneurismas rompidos e 31 não rompidos. Já sobre o tabagismo, da amostra 74 pacientes eram fumantes, e dentre esses fumantes, 55 possuíam aneurismas rompidos e 19 não rompidos. 76 pacientes não eram tabagistas e deles 43 tinham aneurismas rompidos e 33 não rompidos.

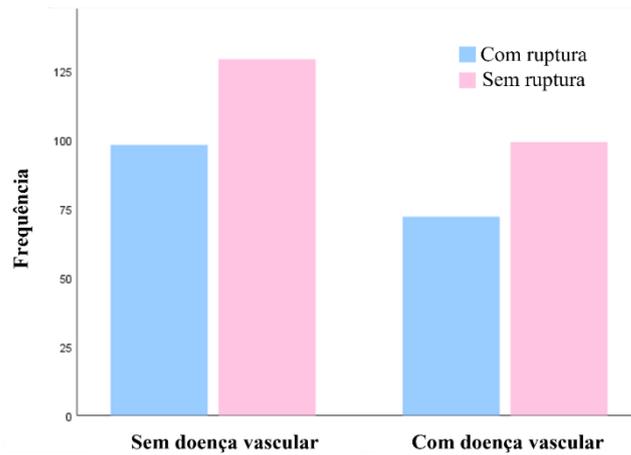
Ademais, em relação ao etilismo, 28 pacientes eram etilistas, 23 deles com aneurisma rompido e 5 não rompido. Já os pacientes não etilistas eram em número de 122, e deles 75 possuíam aneurisma rompido e 47 pacientes com aneurisma não rompido. Sobre HSA prévia, existia um total de 20 pacientes com a patologia, sendo 17 deles com aneurisma rompido e 3 não rompido. Ainda, 130 pacientes não possuíam HSA prévia e 81 estavam com aneurisma rompido e 49 não rompido.

Por fim, constatou-se que a regularidade de parede diminui em média -2.8263cm o tamanho do aneurisma ($p < 0.0001$). Se analisar apenas aneurismas rompidos foi verificada significância estatística ($p = 0,0001$), e se analisar apenas aneurismas não rompidos houve também significância estatística ($p = 0,00163$).

5.3 Ruptura versus doença vascular

No tocante, a presença de doenças vasculares e sua relação com a ruptura de aneurismas, pôde-se constatar que 72 casos de 170 (42,35%) dos pacientes com aneurismas rompidos apresentaram doença vascular. Por outro lado, 62 de 155 (40%) de pacientes com aneurismas não rompidos apresentaram doenças vasculares. Através do teste qui quadrado, não houve diferença estatística na presença de doença vascular entre os grupos de aneurismas rompidos e não rompidos ($p=0,667$). – Figura 04.

Figura 4: Comparação entre a presença de doença vascular em pacientes com ou sem ruptura de aneurismas. Salvador, Bahia, 2022.

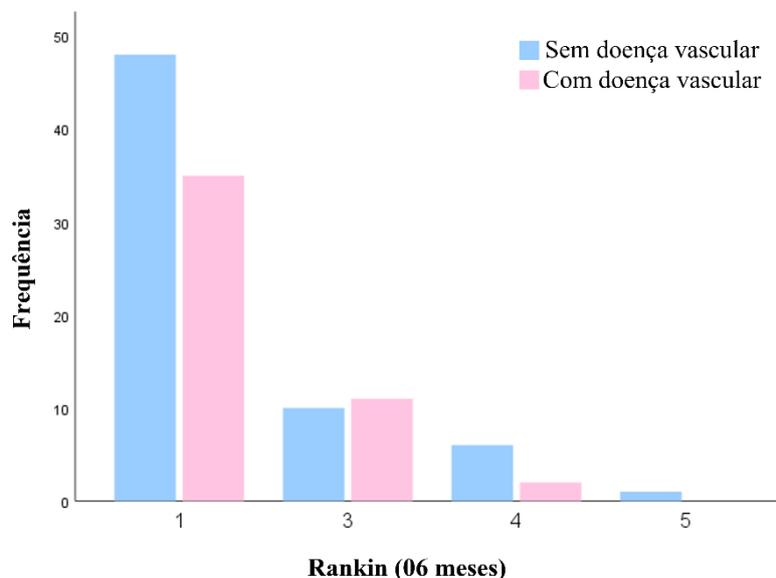


Fonte: elaboração do autor

5.4 Rankin e Glasgow Outcome Scale

No que diz respeito ao desfecho em 06 meses, primeiramente considerando a análise do Rankin através do teste qui quadrado, não se constatou alteração do Rankin em 06 meses de acordo com doença vascular ($p=0,319$), se considerar pacientes com aneurismas rompidos ($p=0,265$) e se considerar apenas pacientes com aneurismas não rompidos ($p=0,867$) – Figura 05.

Figura 5: comparação da escala de Rankin em 06 meses em pacientes com doença vascular versus sem doença vascular. Salvador, Bahia, 2022.

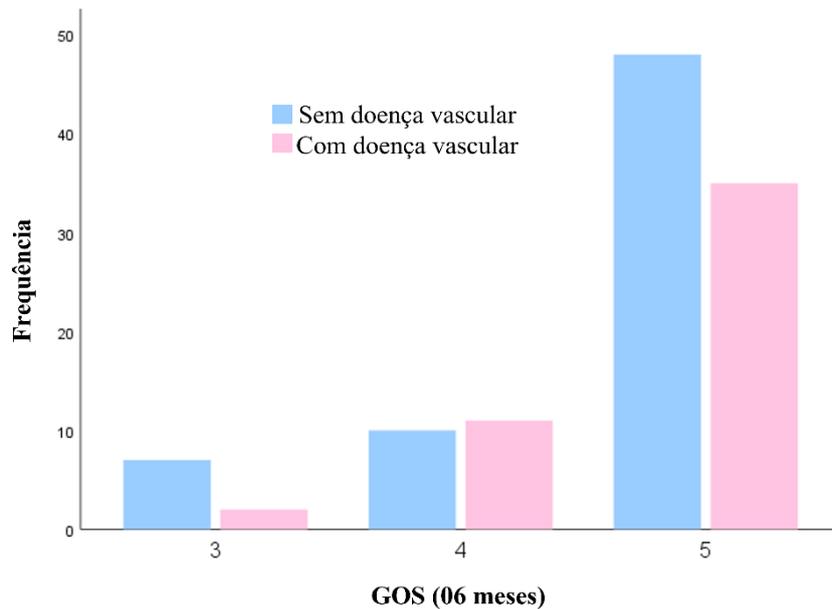


Fonte: elaboração do autor

A outra análise de desfecho de 06 meses realizada através da Glasgow Outcome Scale (GOS), igualmente não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,344$). Considerando

apenas pacientes com aneurismas rompidos ($p=0,261$) e se considerar apenas pacientes com aneurismas não rompidos ($p=0,937$) – Figura 06.

Figura 6: comparação da GOS em 06 meses em pacientes com doença vascular versus sem doença vascular.



Fonte: elaboração do autor

5.5 Placa aterosclerótica e tamanho do aneurisma

Outro aspecto analisado foi a relação da presença de placa aterosclerótica com o tamanho do aneurisma, o que também não apresentou alteração significativa entre os grupos ($p=0,895$). Considerando o grupo não rompido ($p=0,21$) e considerando o grupo apenas rompido, pode-se perceber uma tendência à significância estatística ($p=0,053$).

Pode-se observar nesse ponto que houve uma tendência contrária em relação à presença de placa aterosclerótica e o tamanho do aneurisma nos pacientes rompidos e não rompidos. Enquanto a presença de placa aterosclerótica aumentou o tamanho nos pacientes com aneurismas rompidos, a sua existência diminuiu o tamanho dos aneurismas não rompidos.

Além disso, a presença de placa aterosclerótica não alterou o Rankin em 06 meses ($p=0,629$), se analisar apenas aneurismas rompidos ($p=0,43$) e se analisar apenas aneurismas não rompidos ($p=0,671$). Sobre a presença de placa aterosclerótica e sua relação com a GOS em 06 meses, também não houve alteração ($p=0,743$). Analisando o grupo de aneurismas rompidos ($p=0,492$) e se analisar apenas o grupo de não rompidos ($p=0,671$).

6 DISCUSSÃO

6.1 Perfil do paciente com aneurisma intracraniano rompido

No presente estudo, o perfil do paciente com aneurismas rompidos foi, predominantemente, de indivíduos com $58,8 \pm 9,13$ anos, apresentando, ao menos, uma das comorbidades a seguir: HAS (68,15%) DM (65,58%), tabagismo (74,32%), etilismo (82,14%) e HSA prévia (85%).

Alinhado com esses achados, Greving *et al*, desenvolveram, em uma coorte prospectiva, uma escala de risco para ruptura de AI: a escala PHASES. Nessa escala, dentre outros fatores, HAS, HSA prévia e idade ≥ 70 anos foram itens validados que acrescentam pontos na escala de risco, o que converge para os mesmos resultados do presente estudo. Contudo, a aplicação desse escore PHASES deve ser cautelosa, uma vez que fora baseado na população norte americana, europeia, japonesa e finlandeza, sendo assim uma amostra com limitada validade externa de perfil epidemiológico e socioeconômico muito divergente da população brasileira do presente estudo.³⁰

Traçando um paralelo com o eixo temático aqui abordado, certo tempo depois, em 2019, Jin *et al*, produziram uma revisão sistemática com meta-análise investigando fatores de risco para o crescimento de aneurismas intracranianos. Encontrou-se associação significativamente estatística em HSA prévia (p: 0,002; HR: 0,60), tamanho do aneurisma (p: 0,01; HR: 1,55), múltiplos aneurismas (p: 0,003; HR: 2,49) e entre tabagismo (p: 0,04; HR: 1,57). Entretanto, contrário à tendência do que casualmente se verifica na literatura, não encontraram correlação estatisticamente significativa entre o crescimento de aneurisma e HAS, sexo feminino, tamanho irregular, relação arterial e multiplicidade.²⁴

Por fim, Vlak *et al*, em 2011, em sua revisão sistemática com metanálise, investigaram a prevalência de aneurismas intracranianos não rompidos com ênfase no sexo, idade, comorbidade, país, e período. Eles encontraram que em pacientes com doença renal policística autossômica dominante (RP: 6.9) ou com história familiar de hemorragia subaracnoide decorrente de aneurisma intracraniano (RP: 3.4) existe um maior risco de rompimento de AIs. Neste presente estudo houve maior porcentagem de aneurismas rompidos naqueles pacientes que haviam HSA prévia, contudo, não foi investigado sobre a doença renal policística autossômica dominante.⁷

6.2 Impacto das doenças vasculares

No presente estudo, através da análise estatística, não houve diferença estatisticamente significativamente em relação à presença de doença vascular entre os grupos de aneurismas

rompidos e não rompidos (p:0,667). Sabe-se que durante a revisão de literatura para confecção do presente estudo, não fora encontrada nenhuma que investigasse a associação específica de doenças vasculares aqui consideradas com o rompimento de aneurismas intracranianos como principal objetivo de investigação. Contudo, existiram outras análises não exatamente focadas nessa investigação, a exemplo de Wang *et al*, em 2017, constataram que aterosclerose cerebral ($p < 0,001$) e forma irregular da parede arterial está relacionada com maior risco de ruptura de AIs (OR: 4.677).³¹

Além disso, Y. Zhang *et al*, em 2015, também observaram em sua coorte prospectiva sobre os fatores característicos clínicos, morfológicos e hemodinâmicos independentes para ruptura de aneurisma de artéria comunicante posterior, que os pacientes do grupo de aneurismas rompidos tendiam a ter aterosclerose (p: 0,036). Outrossim, dentre os fatores morfológicos pesquisados, os aneurismas de bifurcação com forma irregular tendiam ao rompimento ($p < 0,001$).⁴⁸

Nesse mesmo contexto, Backes *et al*, em 2014, encontraram que independentemente das características clínicas do paciente, da localização e do tamanho do aneurisma, a irregularidade da parede aneurismática (aOR: 3,0) e a proporção $\geq 1,3$ (aOR: 3,3) influenciam no rompimento deste. A média de tamanho para ruptura encontrada foi de 6,8 mm. Em comparação, o presente estudo, constatou-se que a regularidade de parede diminui em média -2.8263cm o tamanho do aneurisma em casos de aneurismas rompidos (p: 0,0001).⁵

6.3 Expectativa de desfecho

No presente estudo, foram selecionadas como escalas de desfecho o Rankin e a GOS. Em relação à primeira não se constatou alteração do Rankin em 06 meses de acordo com doença vascular (p: 0,319). A outra análise feita através da GOS, igualmente não apresentou diferença estatisticamente significativa (p: 0,344).

Buscando fatores que influenciam no mau desfecho de pacientes após reruptura intraprocedural de aneurismas intracranianos, Zhang *et al*, em 2012, encontraram que aterosclerose (p: 0,039) foi um fator de risco para reruptura intraprocedural em dissonância do que fora encontrado no presente estudo. Contudo é importante ressaltar que eles definiram pior prognóstico de acordo com a Escala de Hunt Hess, em vez de Rankin e GOS, como neste estudo. Outros fatores que predisseram pior prognóstico: Escala de Fisher Grau III (p: 0,029), vasoespasmos grau I (p: 0,009) e vasoespasmos grau II (p: 0,019).⁴³

Nessa mesma perspectiva, em outro estudo, Rosengart *et al*, em 2007, buscaram fatores prognósticos para desfecho em pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática. Em consonância com este estudo, eles utilizaram a GOS como escala de desfecho, e dentre os

achados, encontraram relação com pior prognóstico a idade ($p < 0,0001$), grau neurológico da admissão ($p < 0,0001$), tamanho do aneurisma ($p: 0,002$), além histórico de HAS ($p: 0,011$).⁴⁵ Depreende-se, portanto, que muito embora certos achados literários indiquem impacto da presença de doença aterosclerótica no desfecho de seis meses, não fora esse o resultado encontrado no presente estudo e este tópico permanece com considerável divergência literária.

6.4 Limitações do estudo

Deve-se reconhecer, ainda assim, as limitações do presente estudo: foi realizado apenas com pacientes admitidos na emergência do Instituto Central HC-FMUSP, o que limita a sua validade externa, reforçada pela ausência de uma validação em amostra distinta. A amostra utilizada, portanto, foi proveniente de uma única unidade, condição esta que possibilita a ocorrência de um viés de seleção.

Outra possível limitação do presente estudo que se ramifica no seu delineamento reside no seu caráter observacional exclusivo. Em se tratando de um estudo observacional (coorte prospectiva), é válido destacar que os achados não apresentam nível de evidência suficiente para propor conclusões definitivas ou modificação de conduta.

7 CONCLUSÃO

Ao traçar um perfil epidemiológico de uma amostra contendo pacientes com aneurismas intracranianos, o presente estudo delinea características potencialmente preditoras de prognóstico satisfatório nesses casos. Contudo, mediante a análise estatística, sugere-se que doenças vasculares não possuem significativa capacidade de influência no prognóstico em seis meses de pacientes com aneurismas intracranianos. Ademais, vale destacar que mais estudos focados nesse tópico são necessários para averiguar uma conclusão definitiva a respeito dos aspectos aqui abordados.

REFERÊNCIAS

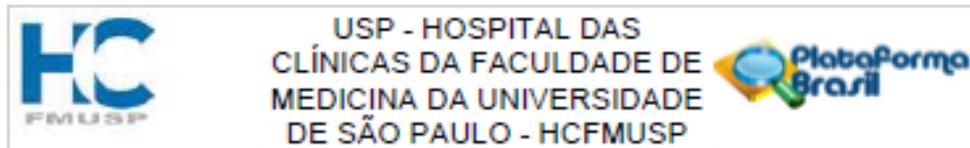
1. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, De Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):588–97.
2. Cross, Sarah J. Linker, Kay E. Leslie FM. Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms. Vol. 176, *Physiology & behavior.* 2016. 100–106 p.
3. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. Biology of intracranial aneurysms: Role of inflammation. Vol. 32, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* Nature Publishing Group; 2012. p. 1659–76.
4. Wang G-X, Zhang D, Wang Z-P, Yang L-Q, Yang H, Li W. Risk factors for ruptured intracranial aneurysms. *Indian J Med Res.* 2018;147:51–7.
5. Backes D, Vergouwen MDI, Velthuis BK, Van Der Schaaf IC, Bor ASE, Algra A, et al. Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms. *Stroke.* 2014;45(5):1299–303.
6. Capecchi M, Hill C, Evans M. Science Times Editorial: Of Designer Mice and Men Small Steps Toward the iPod. 2007;61(6):6–10.
7. Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol [Internet].* 2011;10(7):626–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70109-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70109-0)
8. Cross, Sarah J. Linker, Kay E. Leslie FM. Age of collagen in intracranial saccular aneurysms. *Physiol Behav.* 2016;176(1):100–106.
9. Etminan N, Dreier R, Buchholz BA, Bruckner P, Steiger H. Exploring the age of intracranial aneurysms using carbon birth dating: preliminary results. 2014;44(3):799–802.
10. Lu HT, Tan HQ, Gu BX, Wu-Wang, Li MH. Risk factors for multiple intracranial aneurysms rupture: A retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg [Internet].* 2013;115(6):690–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.08.011>
11. You SH, Kong DS, Kim JS, Jeon P, Kim KH, Roh HK, et al. Characteristic features of unruptured intracranial aneurysms: Predictive risk factors for aneurysm rupture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(5):479–84.
12. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: Development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(12):699–713.
13. Patel RL, Richards P, Chambers DJ, Venn G. Infective endocarditis complicated by ruptured cerebral mycotic aneurysm. *J R Soc Med.* 1991;84(12):746–7.

14. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JLD, et al. Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(12):1572–83.
15. Ojini FI. Natural history of cerebral saccular aneurysms. Vol. 24, *West African Journal of Medicine.* 2005. p. 70–4.
16. Cecchi E, Giglioli C, Valente S, Lazzeri C, Gensini GF, Abbate R, et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011;214(2):249–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.008>
17. Gonzalez CF, Cho YI, Ortega H V., Moret J. Intracranial aneurysms: Flow analysis of their origin and progression. *Am J Neuroradiol.* 1992;13(1):181–8.
18. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, et al. The Role of Oxidative Stress in Cerebral Aneurysm Formation and Rupture. *Curr Neurovasc Res.* 2013;10(3):247–55.
19. Lin GG, Scott JG. Localized increase of chemokines in the lumen of human cerebral aneurysms. 2012;100(2):130–4.
20. Chalouhi N, Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, et al. Cigarette smoke and inflammation: Role in cerebral aneurysm formation and rupture. *Mediators Inflamm.* 2012;2012.
21. Perry JJ, Sivilotti MLA, Sutherland J, Hohl CM, Émond M, Calder LA, et al. Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. *Cmaj.* 2017;189(45):E1379–85.
22. Butzkueven H. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage [3]. *Neurology.* 2001;56(10):1423–4.
23. Raps EC, Galetta SL, Rogers JD, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, et al. The Clinical Spectrum of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Arch Neurol.* 1993;50(3):265–8.
24. Jin D, Song C, Leng X, Han P. A systematic review and meta-analysis of risk factors for unruptured intracranial aneurysm growth. *Int J Surg* [Internet]. 2019;69(826):68–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.07.023>.
25. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: A case-control study. *Stroke.* 2013;44(4):984–7.
26. Jean, P. S., Hart, B., Webster, M., Steed, D., Adamson, J., Powell, J., & Ferrell R. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Aneurysmal Disease. 1384.
27. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular Basis of Alpha-1 -Antitrypsin Deficiency. 1966;64:13–31.
28. Nornes H, Knutzen HB, Wikeby P. Cerebral arterial blood flow and aneurysm surgery. Part 2: induced hypotension and autoregulatory capacity. *J Neurosurg.*

- 1977;47(6):819–27.
29. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg.* 1966;25(2):219–39.
 30. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: A pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):59–66.
 31. Wang G xian, Wen L, Yang L, Zhang Q chuang, Yin J bo, Duan C mei, et al. Risk Factors for the Rupture of Intracranial Aneurysms Using Computed Tomography Angiography. *World Neurosurg* [Internet]. 2018;110:e333–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.174>.
 32. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362(9378):103–10.
 33. Kirby DB. Aneurysm of the intracranial portion of the internal carotid artery. *Am J Ophthalmol.* 1924;7(8):577–81.
 34. Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJE, Tulleken CAF, Van Gijn J. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2002;97(5):1036–41.
 35. Serbinenko FA. Balloon occlusion of cavernous portion of the carotid artery as a method of treating carotid-cavernous fistulae. *Zh Vopr Neurokhir* 1971;6:3-9. 1971;1971.
 36. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. Vol. 75, *Journal of Neurosurgery.* 1991. p. 8–14.
 37. Froehler MT. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms topical collection on stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(2).
 38. Claiborne Johnston S, Zhao S, Adams Dudley R, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke.* 2001;32(3).
 39. Li MH, Gao BL, Fang C, Cheng YS, Li YD, Wang J, et al. Prevention and management of intraprocedural rupture of intracranial aneurysm with detachable coils during embolization. *Neuroradiology.* 2006;48(12):907–15.
 40. Nguyen TN, Raymond J, Guilbert F, Roy D, Bérubé MD, Mahmoud M, et al. Association of endovascular therapy of very small ruptured aneurysms with higher rates of procedure-related rupture. *J Neurosurg.* 2008;108(6):1088–92.
 41. Pierot L, Spelle L, Vitry F. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: Results of the ATENA study. *Stroke.* 2008;39(9):2497–504.

42. Van Rooij WJ, Sluzewski M. Procedural morbidity and mortality of elective coil treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(8):1678–80.
43. Zhang X, Long XA, Luo B, Karuna T, Duan CZ. Factors responsible for poor outcome after intraprocedural rerupture of ruptured intracranial aneurysms: Identification of risk factors, prevention and management on 18 cases. *Eur J Radiol* [Internet]. 2012;81(1):e77–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.02.015>
44. Orz Y, Kobayashi S, Osawa M, Tanaka Y. Aneurysm size: A prognostic factor for rupture. *Br J Neurosurg*. 1997;11(2):144–9.
45. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315–21.
46. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.
47. Jennett B, Bond M. ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE. A Practical Scale. *Lancet*. 1975;305(7905):480–4.
48. Zhang Y, Jing L, Liu J, Li C, Fan J, Wang S, et al. Clinical, morphological, and hemodynamic independent characteristic factors for rupture of posterior communicating artery aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2015;8(0):1–5.

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise molecular na parede de aneurismas intracranianos rotos e não rotos

Pesquisador: Eberval Gadelha Figueiredo

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 61719416.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.949.620

Apresentação do Projeto:

Este é um projeto voltado para doença gengival (periodontite) e aneurismas cerebrais

Objetivo da Pesquisa:

Visa correlacionar o possível papel etiopatogênico da periodontite em aneurismas cerebrais rotos e não rotos, em pacientes operados por esta condição

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Há riscos na cirurgia intracraniana entretanto estes são inerentes ao tratamento, não à pesquisa. As coletas planejadas são de baixa invasividade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo encontra-se corretamente elaborado e poderá enriquecer os conhecimentos relativos a esta importante condições vascular neurológica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE é aceitável

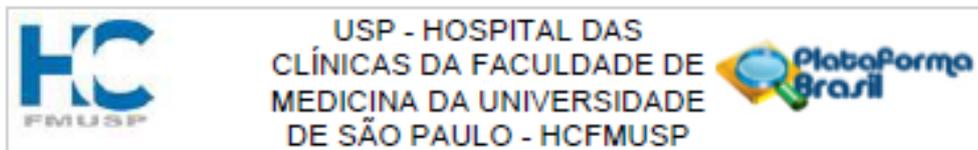
Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar			
Bairro: Cerqueira Cesar			CEP: 05.403-010
UF: SP	Município: SAO PAULO		
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: cappelq.edm@hc.fm.usp.br	



Continuação do Parecer: 4.949.020

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMações_BÁSICAS_181049_9_E5.pdf	23/08/2021 11:18:00		Aceito
Folha de Rosto	Folha_nova.pdf	23/08/2021 11:16:41	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito
Outros	carta_cep_2021.pdf	19/08/2021 09:31:41	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Completo.pdf	19/08/2021 09:29:14	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2021.pdf	19/08/2021 09:25:48	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito
Brochura Pesquisa	Cadastro_online.pdf	16/02/2017 20:44:32	Eberval Gadelha Figueiredo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Setembro de 2021

Assinado por:
Joel Falntuch
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5ª andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2961-7585 Fax: (11)2961-7585 E-mail: cepesq.adm@hc.fm.usp.br