

# TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



Editores

**Dr. André Giacomelli Leal**

**Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar**

**Dr. Ricardo Ramina**

Colaboradores

**Dr. Flávio Leitão Filho**

**Dr. Roberto Alexandre Dezena**

**Dr. Samuel Simis**

**Dr. Murilo Sousa de Meneses**

**Dr. José Marcus Rotta**

1ª Edição

**Atena**  
Editora  
Ano 2022

# TRATADO DE NEUROLOGIA CLÍNICA E CIRÚRGICA



1ª Edição

Editores

**Dr. André Giacomelli Leal**

**Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar**

**Dr. Ricardo Ramina**

Colaboradores

**Dr. Flávio Leitão Filho**

**Dr. Roberto Alexandre Dezena**

**Dr. Samuel Simis**

**Dr. Murilo Sousa de Meneses**

**Dr. José Marcus Rotta**

**Atena**  
Editora  
Ano 2022

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremona

Daphynny Pamplona

Gabriel Motomu Teshima

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

Shutterstock

**Edição de arte**

Gabriela Jardim Bonet

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial**

**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## Tratado de neurologia clínica e cirúrgica

**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo  
**Correção:** Bruno Oliveira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Editores:** André Giacomelli Leal  
Paulo Henrique Pires de Aguiar  
Ricardo Ramina  
**Colaboradores:** Roberto Alexandre Dezena  
Samuel Simis  
Murilo Souza de Menezes  
José Marcus Rotta

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
T776	Tratado de neurologia clínica e cirúrgica / Editores André Giacomelli Leal, Paulo Henrique Pires de Aguiar, Ricardo Ramina. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022.  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0134-6 DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.346221304">https://doi.org/10.22533/at.ed.346221304</a>  1. Neurologia. I. Leal, André Giacomelli (Editor). II. Aguiar, Paulo Henrique Pires de (Editor). III. Ramina, Ricardo (Editor). IV. Título.  CDD 612.8
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## **EDITORES**

Dr. André Giacomelli Leal

Dr. Paulo Henrique Pires de Aguiar

Dr. Ricardo Ramina

## **COLABORADORES**

Dr Flávio Leitão Filho

Dr. Roberto Alexandre Dezena

Dr. Samuel Simis

Dr. Murilo Sousa de Meneses

Dr. José Marcus Rotta

## **COLABORADORES ACADÊMICOS**

Cindy Caetano da Silva

Emilly Marien Dias da Silva de Souza

Júlia Lins Gemir

Kamila Blaka

Lauanda Raíssa Reis Gamboge

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Pedro Schmidt dos Reis Matos Figueiredo

Rafael Peron Carapeba

Thomás Rocha Campos

Vinícios Ribas dos Santos

## APRESENTAÇÃO

Após três anos de trabalho, o Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica da Academia Brasileira de Neurocirurgia – ABNC está pronto. Uma obra importante, que reuniu os melhores neurocirurgiões e neurologistas brasileiros, em prol do crescimento e desenvolvimento da nossa querida Academia.

Com 62 capítulos sobre diversos tópicos em Neurologia clínica e cirúrgica, cuidadosamente escritos por especialistas em suas devidas áreas, contém 15 seções, cobrindo os seguintes temas: história da Neurologia, neuroanatomia básica, semiologia e exames complementares, doenças vasculares, doenças desmielinizantes, doenças dos nervos periféricos e neuromusculares, distúrbios do movimento, cefaleia e epilepsia, demências e distúrbios cognitivos, neoplasias, dor e espasticidade, transtorno do sono, neurointensivismo, doenças neurológicas na infância e outros.

Destinada a acadêmicos de medicina, residentes, neurologistas e neurocirurgiões, esta obra promete fornecer um conteúdo altamente especializado, para uma ótima revisão e aprofundamento sobre esses assuntos.

Este livro é um espelho que reflete a toda a grande potência que o Brasil é em Neurologia e Neurocirurgia.

Prof. Dr. André Giacomelli Leal

## PREFÁCIO

Este *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge num importante momento das áreas da neurociência. Elaborar o diagnóstico neurológico correto sempre representou para o médico um desafio intelectual desde os primórdios das ciências neurológicas modernas no século XVII e, para o paciente, preocupação e ansiedade sobre o curso de sua enfermidade. No passado, a neurologia clínica era uma ciência de doenças interessantes, porém muitas vezes intratáveis, praticada pelo fascínio especial da “estética do diagnóstico”. A neurologia cirúrgica, por sua vez, ainda embrionária no início do século passado, foi por muitas décadas frustrada, exibindo um altíssimo índice de mortalidade e morbidade, incompatível com uma medicina que cura e alivia as enfermidades. Felizmente, essa situação mudou fundamentalmente nas últimas décadas. As ciências neurológicas estão se tornando cada vez mais atraentes, ao ver o tratamento como o ponto central da verdadeira tarefa médica, e sua eficiência terapêutica. Exemplos incluem as doenças vasculares do sistema nervoso, as neoplasias benignas e malignas do sistema nervoso, as doenças dos nervos periféricos, o tratamento de epilepsia, dos distúrbios do movimento, da demência e distúrbios cognitivos, da dor e da espasticidade, bem como do sono, sem mencionar os avanços no neurointensivismo.

Neste contexto, o presente *Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica* surge como uma obra imprescindível para o conhecimento do estado da arte das múltiplas áreas da neurociência. Escrito por especialistas de excelência científica e profissional, este livro toma corpo numa ordem de grandes capítulos sobre quadros clínicos e sintomas relacionados a problemas, guiando o leitor a encontrar rapidamente o caminho para a seleção terapêutica específica. Os capítulos são divididos em seções de conhecimentos gerais em história da neurologia, neuroanatomia básica, e semiologia e exames complementares. Estes são seguidos de capítulos sobre quadros clínicos e doenças do sistema nervoso.

Apesar do grande número de autores contribuintes deste livro, souberam os Editores realizar um trabalho exemplar ao conseguir dar a este *Tratado* uma estrutura uniforme e didática sobre o patomecanismo e os princípios terapêuticos em discussão dos estudos de terapia mais importantes da atualidade.

Enfim, estamos perante uma obra que não deve faltar na biblioteca daqueles interessados no estudo das áreas médicas e cirúrgicas neurológicas, e de todos os demais que desejam um livro de terapia neurológica que funcione como ferramenta concreta de auxílio nas consultas do dia-a-dia.

Prof. Dr. Marcos Soares Tatagiba  
Cátedra em Neurocirurgia  
Diretor do Departamento de Neurocirurgia  
Universidade Eberhard-Karls de Tübingen  
Alemanha

## SUMÁRIO

### PARTE 1 - HISTÓRIA DA NEUROLOGIA E CONSIDERAÇÕES GERAIS

#### CAPÍTULO 1..... 1

##### HISTÓRIA DA NEUROLOGIA

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213041>

### PARTE 2 - NEUROANATOMIA BÁSICA

#### CAPÍTULO 2..... 12

##### NEUROANATOMIA DOS SULCOS E GIROS CEREBRAIS

Vanessa Milanese Holanda Zimpel

Natally Santiago

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213042>

#### CAPÍTULO 3..... 20

##### NEUROANATOMIA FUNCIONAL DO CÓRTEX CEREBRAL

Hugo Leonardo Doria-Netto

Raphael Vicente Alves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213043>

#### CAPÍTULO 4..... 49

##### ANATOMIA DA MEDULA ESPINHAL

Luiz Roberto Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213044>

### PARTE 3 - SEMIOLOGIA E EXAMES COMPLEMENTARES

#### CAPÍTULO 5..... 55

##### SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA

Alexandre Souza Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213045>

#### CAPÍTULO 6..... 77

##### ELETRONEUROMIOGRAFIA

Maria Tereza de Moraes Souza Nascimento

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213046>

#### CAPÍTULO 7..... 87

##### INTERPRETAÇÃO DO EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Helio Rodrigues Gomes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213047>

<b>CAPÍTULO 8.....</b>	<b>95</b>
<b>DOPPLER TRANSCRANIANO</b>	
Rafaela Almeida Alquéres	
Victor Marinho Silva	
Pamela Torquato de Aquino	
Marcelo de Lima Oliveira	
Edson Bor Seng Shu	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213048">https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213048</a>	
<b>CAPÍTULO 9.....</b>	<b>104</b>
<b>ECODOPPLER VASCULAR DE VASOS CERVICAIS</b>	
Cindy Caetano da Silva	
Daniel Wallbach Peruffo	
Samir Ale Bark	
Viviane Aline Buffon	
Robertson Alfredo Bodanese Pacheco	
Sérgio Souza Alves Junior	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213049">https://doi.org/10.22533/at.ed.3462213049</a>	
<b>CAPÍTULO 10.....</b>	<b>118</b>
<b>ELETROENCEFALOGRAMA</b>	
Bruno Toshio Takeshita	
Elaine Keiko Fujisao	
Caroliny Trevisan Teixeira	
Pedro Andre Kowacs	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130410">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130410</a>	
<b>CAPÍTULO 11.....</b>	<b>126</b>
<b>POTENCIAIS EVOCADOS</b>	
Adauri Bueno de Camargo	
Vanessa Albuquerque Paschoal Aviz Bastos	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130411">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130411</a>	
<b>CAPÍTULO 12.....</b>	<b>137</b>
<b>LINGUAGEM – DISTÚRBIOS DA FALA</b>	
André Simis	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130412">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130412</a>	
<b>PARTE 4 - DOENÇAS VASCULARES DO SISTEMA NERVOSO</b>	
<b>CAPÍTULO 13.....</b>	<b>144</b>
<b>ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO</b>	
Alexandre Luiz Longo	

Maria Francisca Moro Longo  
Carla Heloisa Cabral Moro  
Dara Lucas de Albuquerque  
Pedro S. C. Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130413>

**CAPÍTULO 14..... 169**

**EMBOLIA PARADOXAL**

Vanessa Rizelio  
Kristel Larisa Back Merida

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130414>

**CAPÍTULO 15..... 181**

**TRATAMENTO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO AGUDO**

André Giacomelli Leal  
Jorge Luis Novak Filho  
Sarah Scheuer Texeira  
Camila Lorenzini Tessaro  
Pedro Henrique Araújo da Silva  
Matheus Kahakura Franco Pedro  
Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130415>

**CAPÍTULO 16..... 194**

**VASCULITES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Leandro José Haas  
Bernardo Przysiezny

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130416>

**CAPÍTULO 17..... 208**

**VASOCONSTRIÇÃO ARTERIAL CEREBRAL REVERSÍVEL**

Gisela Tinone

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130417>

**CAPÍTULO 18..... 210**

**DISSECÇÃO ARTERIAL CERVICAL EXTRACRANIANA**

Rafael Brito Santos  
Albedy Moreira Bastos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130418>

**CAPÍTULO 19..... 223**

**TROMBOSE DOS SEIOS VENOSOS**

Alexandre Bossoni

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130419>

**CAPÍTULO 20.....233**

**ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO HIPERTENSIVO**

Renata Faria Simm

Alexandre Pingarilho

Giovanna Zambo Galafassi

Fernanda Lopes Rocha Cobucci

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130420>

**CAPÍTULO 21.....237**

**HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA**

Vitor Nagai Yamaki

Guilherme Marconi Guimarães Martins Holanda

Eberval Gadelha Figueiredo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130421>

**CAPÍTULO 22.....248**

**ANEURISMAS INTRACRANIANOS**

Matheus Kahakura Franco Pedro

André Giacomelli Leal

Murilo Sousa de Meneses

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130422>

**CAPÍTULO 23.....260**

**MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS**

Marco Antonio Stefani

Apio Claudio Martins Antunes

Lucas Scotta Cabral

Eduarda Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130423>

**PARTE 5 - DOENÇAS DESMIELINIZANTES**

**CAPÍTULO 24.....273**

**DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Henry Koiti Sato

Matheus Pedro Wasem

Hanaiê Cavalli

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130424>

<b>CAPÍTULO 25.....</b>	<b>284</b>
<b>ESCLEROSE MÚLTIPLA</b>	
Douglas Kazutoshi Sato	
Cássia Elisa Marin	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130425">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130425</a>	
<b>CAPÍTULO 26.....</b>	<b>304</b>
<b>NEUROMIELITE ÓPTICA</b>	
Mario Teruo Sato	
Duana Bicudo	
Henry Koiti Sato	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130426">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130426</a>	
<b>PARTE 6 - DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS, DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR E MUSCULAR</b>	
<b>CAPÍTULO 27.....</b>	<b>327</b>
<b>EXAME FÍSICO DO PLEXO BRAQUIAL</b>	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho Filho	
Raquel Queiroz Sousa Lima	
Francisco Flávio Leitão de Carvalho	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130427">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130427</a>	
<b>CAPÍTULO 28.....</b>	<b>346</b>
<b>ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA</b>	
Frederico Mennucci de Haidar Jorge	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130428">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130428</a>	
<b>CAPÍTULO 29.....</b>	<b>359</b>
<b>SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ</b>	
Eduardo Estephan	
Vinicius Hardoim	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130429">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130429</a>	
<b>CAPÍTULO 30.....</b>	<b>368</b>
<b>MIASTENIA GRAVIS</b>	
Camila Speltz Perussolo	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130430">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130430</a>	
<b>CAPÍTULO 31.....</b>	<b>386</b>
<b>MIOPATIAS</b>	
Leonardo Valente Camargo	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130431">https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130431</a>	

## **PARTE 7 - DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO**

### **CAPÍTULO 32.....402**

#### **DOENÇA DE PARKINSON**

Hélio A. Ghizoni Teive

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130432>

### **CAPÍTULO 33.....417**

#### **COREIA, TREMOR E OUTROS MOVIMENTOS ANORMAIS**

Jacy Bezerra Parmera

Thiago Guimarães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130433>

### **CAPÍTULO 34.....440**

#### **DISTONIA**

Natasha Consul Sgarioni

Beatriz A Anjos Godke Veiga

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130434>

### **CAPÍTULO 35.....452**

#### **TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DISTONIA**

Paulo Roberto Franceschini

Bernardo Assumpção de Mônaco

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130435>

## **PARTE 8 - CEFALEIA E EPILEPSIA**

### **CAPÍTULO 36.....473**

#### **CEFALEIAS**

Paulo Sergio Faro Santos

Pedro André Kowacs

Olga Francis Pita Chagas

Marco Antonio Nihl

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130436>

### **CAPÍTULO 37.....500**

#### **EPILEPSIA**

Elaine Keiko Fujisao

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130437>

## PARTE 9 - DEMÊNCIA E DISTÚRBIOS COGNITIVOS

### CAPÍTULO 38.....509

#### DEMÊNCIAS

Fábio Henrique de Gobbi Porto

Alessandra Shenandoa Heluani

Guilherme Kenzzo Akamine

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130438>

### CAPÍTULO 39.....524

#### DOENÇA DE ALZHEIMER

Raphael Ribeiro Spera

Bruno Diógenes Iepsen

Tarcila Marinho Cippiciani

Renato Anghinah

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130439>

### CAPÍTULO 40.....536

#### HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL

Amanda Batista Machado

Marcela Ferreira Cordellini

Hamzah Smaili

Sonival Cândido Hunevicz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130440>

## PARTE 10 - NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO

### CAPÍTULO 41.....548

#### VISÃO GERAL DAS NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Carlos Alexandre Martins Zicarelli

Daniel Cliquet

Isabela Caiado Caixeta Vencio

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130441>

### CAPÍTULO 42.....563

#### NEOPLASIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Erasmus Barros da Silva Jr

Ricardo Ramina

Gustavo Simiano Jung

Afonso Aragão

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130442>

**CAPÍTULO 43.....575**

**TUMORES DE BASE DO CRÂNIO**

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Giovanna Zambo Galafassi

Roberto Alexandre Dezena

Saleem Abdulrauf

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130443>

**CAPÍTULO 44.....587**

**TUMORES INTRARRAQUIANOS**

Paulo de Carvalho Jr.

Arya Nabavi

Paulo de Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130444>

**CAPÍTULO 45.....609**

**CLASSIFICAÇÃO PATOLÓGICA DOS TUMORES DO SNC E DAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

Ligia Maria Barbosa Coutinho

Arlete Hilbig

Francine Hehn Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130445>

**PARTE 11 - DOR E ESPASTICIDADE**

**CAPÍTULO 46.....636**

**DOR**

Pedro Antônio Pierro Neto

Giovanna Galafassi

Pedro Henrique Simm Pires de Aguiar

Paulo Henrique Pires de Aguiar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130446>

**CAPÍTULO 47.....653**

**ESPASTICIDADE**

Bernardo Assumpção de Monaco

Paulo Roberto Franceschini

Manoel Jacobsen Teixeira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130447>

**CAPÍTULO 48.....666**

**NEUROMODULAÇÃO**

Marcel Simis

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130448>

## **PARTE 12 - TRANSTORNO DO SONO**

**CAPÍTULO 49.....673**

### **DISTÚRBIOS DO SONO**

Leonardo Condé

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130449>

## **PARTE 13 -PRINCÍPIOS EM NEUROINTENSIVISMO**

**CAPÍTULO 50.....686**

### **NEUROINTENSIVISMO**

Ana Maria Mendes Ferreira

Jakeline Silva Santos

Alysson Alves Marim

Tiago Domingos Teixeira Rincon

Kaio Henrique Viana Gomes

Guilherme Perez de Oliveira

Eduardo de Sousa Martins e Silva

Tamires Hortêncio Alvarenga

Gabriella Gomes Lopes Prata

João Pedro de Oliveira Jr.

Fernando Henrique dos Reis Sousa

Thiago Silva Paresoto

Luiz Fernando Alves Pereira

Gustavo Branquinho Alberto

Lívia Grimaldi Abud Fujita

Roberto Alexandre Dezena

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130450>

**CAPÍTULO 51.....701**

### **HIPERTENSÃO INTRACRANIANA**

Gustavo Sousa Noletto

João Gustavo Rocha Peixoto Santos

Wellingson Silva Paiva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130451>

**CAPÍTULO 52.....713**

### **TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO**

Robson Luis Oliveira de Amorim

Daniel Buzaglo Gonçalves

Bruna Guimarães Dutra

Henrique Martins

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130452>

**CAPÍTULO 53.....729**

**TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR**

Jerônimo Buzetti Milano

Heloísa de Fátima Sare

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130453>

**CAPÍTULO 54.....739**

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS ÀS INTOXICAÇÕES EXÓGENAS E AOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS**

André E. A. Franzoi

Gustavo C. Ribas

Isabelle P. Bandeira

Letícia C. Breis

Marco A. M. Schlindwein

Marcus V. M. Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130454>

**CAPÍTULO 55.....765**

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DO INFARTO ISQUÊMICO MALIGNO DA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA. INDICAÇÕES E LIMITAÇÕES DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA**

Ápio Antunes

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Marco Stefani

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130455>

**CAPÍTULO 56.....775**

**TRAUMATISMO CRÂNIO-ENCEFÁLICO GRAVE. PAPEL DA CRANIOTOMIA DESCOMPRESSIVA**

Ápio Claudio Martins Antunes

Marco Antonio Stefani

Rafael Winter

Paulo Henrique Pires de Aguiar

Mariana Tanus Stefani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130456>

**CAPÍTULO 57.....784**

**INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Danielle de Lara

João Guilherme Brasil Valim

Sheila Wayszceyk

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130457>

## **PARTE 14 - DOENÇAS NEUROLÓGICAS DA INFÂNCIA**

**CAPÍTULO 58.....798**

### **SEMIOLOGIA NEUROLÓGICA PEDIÁTRICA**

Matheus Franco Andrade Oliveira

Juliana Silva de Almeida Magalhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130458>

**CAPÍTULO 59.....807**

### **HIDROCEFALIA NA INFÂNCIA**

Tatiana Protzenko

Antônio Bellas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130459>

**CAPÍTULO 60.....817**

### **PARALISIA CEREBRAL INFANTIL**

Simone Amorim

Juliana Barbosa Goulardins

Juliana Cristina Fernandes Bilhar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130460>

## **PARTE 15 - OUTROS**

**CAPÍTULO 61.....838**

### **A NEUROPSICOLOGIA NOS TRATAMENTOS NEUROCIRÚRGICOS**

Samanta Fabricio Blattes da Rocha

Rachel Schlindwein-Zanini

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130461>

**CAPÍTULO 62.....853**

### **APLICAÇÕES CLÍNICAS DE MODELOS DE MANUFATURA ADITIVA EM NEUROCIRURGIA**

André Giacomelli Leal

Lorena Maria Dering

Matheus Kahakura Franco Pedro

Beatriz Luci Fernandes

Mauren Abreu de Souza

Percy Nohama

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.34622130462>

**SOBRE OS EDITORES .....867**

**SOBRE OS COLABORADORES E AUTORES.....868**

## MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS CEREBRAIS

**Marco Antonio Stefani**

**Apio Claudio Martins Antunes**

**Lucas Scotta Cabral**

**Eduarda Tanus Stefani**

associa a anormalidades hemodinâmicas, em especial ao aumento de pressão do sistema venoso, a ponto de ocasionar diversos comprometimentos do sistema nervoso.

### EPIDEMIOLOGIA

Estima-se atualmente que a incidência de MAV cerebrais nos Estados Unidos seja em torno de 1,3/100.000 hab/ano<sup>3</sup> e, extrapolando esses dados a números brasileiros, aproximadamente 2.700 novos casos de MAV cerebrais seriam diagnosticados por ano no Brasil. Paradoxalmente, dados do Sistema DATASUS apontam para apenas cerca de 600 internações para tratamento dessa condição pelo sistema único de saúde por ano, na maioria das vezes de embolização, com custo estimado em 5 milhões de reais ao ano e taxas de mortalidade entre 1 a 10% dependendo da modalidade.

Um estudo na população escocesa estimou uma prevalência de 10 a 18 casos por 100.000 indivíduos, que no Brasil representaria cerca de 20 a 30 mil casos entre pacientes com malformações rotas e não rotas diagnosticadas<sup>4</sup>. Por outro lado, considerando-se a prevalência em achados de ressonância magnética (RM), chega-se a uma estimativa de 0,05% de casos, cerca de 105 mil casos no Brasil para uma população estimada de 209.000.000 habitantes em 2020. Não existem dados populacionais completos no Brasil e a desproporção entre prevalência estimada e casos efetivamente tratados no Brasil pode revelar que existe um baixo acesso a meios de diagnóstico e tratamento pela população afetada.

A patogênese da MAV e os mecanismos que levam à hemorragia intracraniana não são bem conhecidos. As MAV podem manifestar-se clinicamente em qualquer

### INTRODUÇÃO

As malformações arteriovenosas (MAV) ou angiomas arteriovenosos são alterações vasculares caracterizadas pela drenagem anormal e precoce de uma artéria em direção ao seu efluente venoso sem o intermédio de um leito capilar diferenciado e, por conseguinte, pelas alterações morfoestruturais decorrentes do remodelamento vascular adaptativos à anomalia<sup>1,2</sup>. Elas podem estar localizadas na cavidade craniana (MAV cerebrais) ou raquidiana (MAV espinhais), tendo características clínicas, prognósticas e terapêuticas específicas. Tipicamente, existe um enovelado de vasos sanguíneos com canais venosos dilatados e de paredes espessadas, algumas vezes calcificadas. Microscopicamente, os vasos variam de artérias e veias bem caracterizadas até estruturas de paredes espessadas ou finas. Ainda se encontram espessamentos hialinizados das camadas íntima e muscular projetados na luz dos vasos. As leptomeninges que os recobrem frequentemente possuem áreas de espessamento e opacificação. Existe parênquima nervoso geralmente degenerado entre os vasos emaranhados. A continuidade do fluxo arterial em direção à drenagem venosa se faz por intermédio de uma coleção de canais vasculares pouco diferenciados conhecidos como *nidus* ou nicho. A angioarquitetura malformativa frequentemente se

período da vida, porém na maioria das vezes se apresentam entre a segunda e a quarta década de vida. No estudo cooperativo de aneurismas cerebrais e hemorragia subaracnoidea, 44% dos casos situavam-se entre os 20 e os 40 anos e 31% entre os 40 e os 60 anos. Cerca de 54% das MAV que sangraram ocorreram em pacientes de até 30 anos de idade<sup>5</sup>. Na maioria dos estudos não existe uma diferença significativa entre a incidência de MAV relacionada a gênero.

## FISIOPATOLOGIA

O ensinamento clássico de que a maioria das MAV são entidades congênitas<sup>6</sup> – que “aparecem durante o desenvolvimento fetal entre a 4<sup>a</sup> e a 8<sup>a</sup> semanas de vida” – tem sido ativamente questionado nos últimos anos. Esse dogma é diretamente contra-argumentado pelos seguintes fatos: as MAV incomumente são identificadas no feto, raros são os pacientes que possuem história familiar positiva para essa doença, o fenótipo visto em adultos difere substancialmente do visto na infância e as lesões típicas podem ser induzidas através de trauma tecidual<sup>7</sup>. Apesar dos indicativos de anormalidades de falha de regressão nas veias durais-piais na fase embrionária<sup>8</sup> e no desenvolvimento capilar<sup>9,10</sup>, eles são insuficientes para explicar a grande variabilidade e a cronologia da anormalidade observada *in vivo*. Ainda, evidências clínicas atestam tanto a regressão como a progressão espontânea das lesões<sup>11</sup>. Portanto, modernamente favorece-se a hipótese de que o desenvolvimento da MAV seja um processo multifatorial e dinâmico, quando um ou mais fatores de iniciação interajam ativamente com fatores de progressão da dismorfogênese vascular<sup>12</sup>.

Os estudos da ocorrência de MAV em síndromes genéticas como a telangiectasia hemorrágica hereditária, associado ao avanço das técnicas de biologia molecular e epigenética, forneceram importantes indicativos das vias que podem influenciar na iniciação ou progressão das MAV. É biologicamente plausível que a progressão das MAV corresponda ao fenótipo molecular de

ativação angiogênica mediada pelas vias do TFG- $\beta$  através da expressão de SMAD<sup>13</sup> (Figura 1). Da mesma forma, estudos análogos forneceram indícios que o fenômeno de ruptura da malformação trata-se de processo inflamatório mediado em nível molecular, analogamente complexo, mas não necessariamente dependente das vias de angiogênese (Tabela 1). Apesar da caracterização de grande número de entidades fisiopatológicas candidatas a explicar a complexa fisiopatologia das MAV, a relevância dessas alterações nas entidades esporádicas é objeto de estudo e não está bem esclarecida neste momento<sup>14</sup>.

As MAV são locais de inflamação ativa. Citocinas inflamatórias, incluindo o TNF e algumas interleucinas, são potentes estimuladores tanto da angiogênese quanto da quebra da barreira hematoencefálica. Elas podem contribuir para a progressão da lesão e para ruptura.

Apesar de vários estudos sugerirem associações de polimorfismos genéticos únicos com MAV ou com risco de ruptura de MAV<sup>15</sup>, não foi possível identificar essas associações em um estudo *genoma wide* colaborativo<sup>16</sup>. Recentemente, mutações somáticas ativadoras no KRAS (um membro da via de sinalização MAPK-ERK) foram identificadas no tecido da lesão de casos de MAV esporádicas, sugerindo fortemente um mecanismo somático subjacente para a formação de MAV. A via de sinalização da MAPK desempenha um papel central na angiogênese. Vários estudos relataram que mutações somáticas em vários genes da MAPK estão associadas a outras anomalias vasculares. Duas mutações somáticas recorrentes ativadoras do KRAS (p.G12D e p.G12V) foram identificadas em lesões MAV. No entanto, essas mutações foram identificadas apenas em um subconjunto de pacientes com MAV, sugerindo que em mutações somáticas em outra via MAPK, os genes também podem contribuir para a etiologia da MAV. Embora as mutações somáticas do KRAS identificadas tenham baixa representação alélica (<4%), os modelos animais sugerem que a proporção de células

mutantes em uma lesão pode estar associada com a gravidade fenotípica. Assim, estudos subsequentes para identificar e replicar com precisão as mutações somáticas em outros genes da via MAPK e avaliar a relação entre carga alélica e fenótipo clínico serão importantes para entender como essas mutações levam à formação de MAV e/ou hemorragia e para avaliar a via MAPK como um novo alvo terapêutico<sup>17</sup>.

## ANGIOARQUITETURA NO TRATAMENTO DA MAV

### Tamanho

Segundo Steinmeier<sup>18</sup>, o tamanho da MAV é o principal fator preditivo do resultado do tratamento da MAV. Este fator influencia diretamente os diversos esquemas utilizados para classificação das MAV, como o Spetzler e Martin<sup>19</sup>.

A associação entre tamanho da MAV e apresentação clínica com hemorragia foi sugerida e ainda é tema de debate na literatura, em geral associando o maior tamanho com maior risco<sup>20</sup>. A maioria dos estudos prévios utilizaram características presentes no evento da hemorragia inicial, na apresentação clínica, extrapolando estas variáveis como fatores de risco. A apresentação inicial, no entanto, representa apenas um momento da história natural da doença, não podendo ser utilizada para análise de risco ou fatores preditivos. Para cada MAV pequena que sangra, por exemplo, deverão existir outras muitas que permanecerão assintomáticas durante toda a vida do indivíduo. Em uma análise de uma coorte prospectiva de MAV não-rotas e não tratadas, o grau da escala Spetzler e Martin (que é fortemente influenciado pelo tamanho) não foi associado a risco subsequente de hemorragia<sup>21</sup>.

### Localização

Numa série grande de 453 casos, relatada no estudo cooperativo de aneurismas cerebrais e hemorragia subaracnoidea<sup>5</sup>, foram encontradas MAV em ambos os lados do encéfalo com igual frequência e a localização supratentorial das MAV

foi predominante na maioria das séries estudadas, variando em torno de 90%.

Na análise da história natural em busca de fatores associados a risco de hemorragia, a localização profunda tem sido implicada com maior risco de hemorragia em estudos prospectivos<sup>20,22</sup>.

### Drenagem Venosa

A associação entre drenagem venosa profunda com maior incidência de apresentação hemorrágica tem sido sugerida, porém estudos prospectivos não conseguiram demonstrar essa associação<sup>20,22</sup>. A presença de drenagem venosa profunda é um componente da escala de Spetzler e Martin e, conjuntamente com tamanho e eloquência, também não determinou risco aumentado de desfechos desfavoráveis no curso clínico de uma coorte prospectiva da MAV não-rotas e não tratadas<sup>21</sup>.

A presença de outras características do lado venoso, que frequentemente são encontradas em casos com apresentação hemorrágica, como estenoses ou ectasias, ainda necessita de estudos prospectivos para comprovação de relação com risco aumentado de hemorragia.

### Aneurismas associados a MAV

A sobrecarga hemodinâmica que as MAV provocam nos seus vasos arteriais nutridores predispõe à formação e crescimento de aneurismas. A elevada presença de aneurismas nos ramos principais das MAV, comparada com as localizações habituais relatadas na população em geral sem MAV foi percebida por Okamoto *et al.*,<sup>23</sup> e os aneurismas associados a MAV podem ser agrupados em aneurismas pré-nidais, intranidais e remotos. Cunha e Sa *et al.*,<sup>24</sup> classificaram estes aneurismas em cinco subtipos, sendo o primeiro (tipo I) proximal em um vaso aferente maior ipsilateral à MAV; o segundo (tipo IA) num vaso grande proximal contralateral; o terceiro (tipo II) num vaso superficial distal nutrindo a MAV; o quarto (tipo III) num vaso profundo (proximal ou distal) nutrindo a MAV; e o quinto (tipo IV) em vaso não relacionado à MAV. Na sua série de 400

pacientes, encontraram uma incidência de 10% de aneurismas associados. Em uma série prospectiva houve um aumento do risco de hemorragia<sup>25</sup>, com uma incidência de sangramento de 9,8%/ano na história natural de pacientes não tratados com aneurismas intracraniais.

## QUADRO CLÍNICO

Pacientes com MAV podem permanecer assintomáticos ou sofrer crises epiléticas, déficits neurológicos focais ou hemorragia intracraniana (HIC). A última é a complicação mais temida e a principal razão para tratar uma MAV. No geral, as MAV representam 25% dos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos em adultos <50 anos, de 8 a 40% dos pacientes com MAV morrem ou permanecem comprometidos funcionalmente dentro de um ano após a hemorragia intracerebral.

Até há pouco tempo, apenas raramente uma MAV não rota era diagnosticada durante uma investigação angiográfica para cefaleia ou epilepsia. A hipótese de que a hemorragia por MAV é um acontecimento de frequência equiparável à hemorragia por aneurisma cerebral – cerca de 3% ao ano – pode ter sido estabelecida na época em que tais casos se manifestavam, na maioria das vezes, por uma hemorragia cerebral declarada e o único método diagnóstico era a angiografia. No geral, as MAV são responsáveis por 25% dos acidentes vasculares encefálicos (AVEs) hemorrágicos em adultos <50 anos e até 40% dos pacientes com MAV morrem ou permanecem funcionalmente prejudicados dentro de um ano após a HIC. As MAVs cerebrais são uma das principais causas de hemorragia intracraniana em pessoas mais jovens.

A causa mais comum de apresentação na maioria das séries foi a hemorragia, variando de 52 a 72%. Cerca de 1% dos acidentes vasculares encefálicos são causados por angiomas. O primeiro episódio de hemorragia é fatal em 6 a 13,6% dos casos. A maioria dos estudos posiciona a taxa anual de sangramento por MAV cerebrais de forma linear,

em torno de 2 a 4%<sup>26-28</sup>, embora Fults e Kelly tenham encontrado taxas maiores de ressangramento nos primeiros 5 anos (17,9%), declinando a 3% após<sup>29</sup>. Segundo estes mesmos autores existe cerca de 13,6% de chance de o paciente morrer na primeira hemorragia e 20,7% em caso de ressangramento e, no caso de MAV em fossa posterior, menos da metade dos pacientes sobreviveu à primeira hemorragia.

Brown *et al.*,<sup>22</sup> encontraram um risco de hemorragia de 2,2% ao ano, com um risco de mortalidade após hemorragia de 29% e morbidade severa (déficit neurológico incapacitante) em 23% dos sobreviventes.

Ondra *et al.*,<sup>30</sup> realizaram um estudo combinado de casos com e sem hemorragia prévia com seguimento de 24 anos de uma série de 166 pacientes sintomáticos não operados que demonstrou um índice de sangramento de 4% ao ano, com mortalidade de 1% ao ano. As taxas de hemorragia permaneceram constantes durante todo o período de seguimento.

Analisando apenas o grupo de MAV que não apresentou sangramento prévio, alguns autores sugerem que estes casos teriam um menor risco de complicações<sup>31</sup>, em torno de 1%, gerando a fundamentação teórica para a realização do único ensaio clínico randomizado para MAV não-rotas<sup>28</sup>. Neste estudo prospectivo, a taxa de sangramento foi de 2,2% ao ano, similar aos estudos prévios.

As crises epiléticas foram as formas iniciais de apresentação mais comuns além da hemorragia, variando de 15% a 32%<sup>29,32</sup>. A cefaleia que acompanha as MAV não associada a eventos hemorrágicos pode ser unilateral, bilateral, tipo enxaqueca, periódica ou constante e varia de 1 a 24% dos casos. Esta dor pode resultar da dilatação dos vasos aferentes e das veias de drenagem adjacentes à dura-máter, especialmente na região da tenda do cerebelo.

Os déficits neurológicos ocorrem por diminuição da perfusão do tecido nervoso ocasionado pelo fenômeno de “roubo” da circulação pela MAV,

por hipertensão venosa ou pela combinação de ambos. A sua ocorrência varia de 2,3% a 7% e o sinal neurológico predominante relatado foi a hemiparesia, seguida de déficits visuais. Menos frequentemente ocorreram demência e edema de papila.

## MAV na gestação e puerpério

Existe ainda uma grande controvérsia a respeito do risco de hemorragia de MAV associado à gestação. Em uma série de pacientes do sexo feminino com MAV, acompanhadas durante a gestação e puerpério, ocorreu uma taxa anual calculada de 5,7% de hemorragia, contra 1,3% nas mulheres sem gestação<sup>33</sup>. Para as pacientes portadoras de MAV, acredita-se que não há aumento do número de casos com hemorragia cerebral condicionado pelo esforço envolvido durante o parto vaginal<sup>34</sup>, e o tratamento da MAV durante a gestação não parece estar associado a piores desfechos maternos ou fetais<sup>35</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A classificação mais empregada hoje para caracterização das MAV é a descrita por Spetzler e Martin, em 1986<sup>19</sup>, ilustrada na Tabela 2: Esta classificação foi inicialmente proposta para tentar prever o risco individual de morbidade e mortalidade cirúrgica baseando-se em três características da malformação: tamanho, eloquência do local onde estaria situada a MAV e tipo de drenagem venosa (se profunda ou superficial). Esta classificação vem sendo empregada de forma generalizada para categorizar as MAV dada a facilidade de seu uso e a correlação com prognóstico e diversos estudos validaram a classificação quanto à sua acurácia em relação aos resultados de diferentes modalidades de tratamento.

Outras tentativas de classificação surgiram, algumas mais complexas como a proposta por Lawton *et al.*,<sup>36</sup> da Universidade de São Francisco, que adicionou as variáveis idade, apresentação

hemorrágica prévia e tipo de *nidus* (difuso ou compacto). No caminho inverso, Spetzler e Ponce simplificaram a classificação Spetzler e Martin em apenas três categorias, sendo: (A) feita por tipos I e II da classificação antiga; (B) pelo tipo III; e (C) pelos tipos IV e V<sup>37</sup>. Essa classificação é mais simples e vem sendo universalmente aceita, bem correlacionada com desfechos após tratamento (Tabela 2).

## CONDUTA

O manejo das MAV continua a representar um dilema desafiador para os médicos, uma vez que são difíceis e caras de tratar e podem causar morbidade e mortalidade significativas. As estratégias de tratamento para as MAV têm sido discutidas há muitos anos e atualmente a maioria dos centros, após a publicação do estudo ARUBA, em 2014, determina a conduta dependendo da presença ou não de apresentação hemorrágica.

Frente a um paciente com diagnóstico de MAV encefálica não-rota pode-se optar por apenas observar o curso clínico da doença, tratando situações secundárias como a epilepsia e a cefaleia, considerando um risco de mais de três vezes de morte ou acidente vascular encefálico em pacientes tratados de forma invasiva comparados com os manejados conservadoramente<sup>27</sup>. Em geral, na maioria dos centros o tratamento da MAV sem sangramento prévio (com ou sem outros sintomas) é conservador.

Para as MAV com história de sangramento, o tratamento para erradicação total deve ser o objetivo. Isso é recomendável para os tipos Spetzler e Ponce A e B, sendo questionável para o tipo C dada a grande possibilidade de desfechos desfavoráveis piores que o curso clínico.

Objetivando-se o tratamento específico da MAV, podem ser utilizadas três modalidades: cirurgia, radiocirurgia e embolização, além da combinação delas, como por exemplo, a embolização pré-cirúrgica e pré-radioterapia. Estes tratamentos

também podem ser empregados para a redução do tamanho da MAV, obtendo uma eliminação parcial do angioma. Sabe-se, porém, que somente a cura completa da MAV oferece a eliminação do risco de ruptura e que as MAV parcialmente tratadas tem história natural igual às nunca tratadas<sup>20</sup>.

A combinação dos tipos de tratamento, aos poucos, vai compondo uma árvore de decisão que permite ao neurocirurgião vislumbrar os diferentes cenários de manejo terapêutico, inclusive o conservador. Este tipo de abordagem, embora traga uma expectativa de decisões terapêuticas mais objetivas, esbarra no grande número de variáveis presentes nesta doença. Muito cuidado deve ser tomado na interpretação dos dados, principalmente quando se relacionam a opções de tratamento. Não se conhece bem a história natural das MAV para afirmar que se comportam como um grupo homogêneo. Além disso, esta abordagem pressupõe os números de morbidade e mortalidade de tratamento relatados na literatura, muitas vezes difíceis de serem reproduzidos pela comunidade neurocirúrgica em geral. Num raciocínio assim, os neurocirurgiões farão previsões aos pacientes baseados em resultados obtidos em centros neurocirúrgicos de excelência, esquecendo que as taxas de morbi-mortalidade oferecidas nas condições locais poderão ser mais elevadas. A impossibilidade de alcançar os índices de morbi-mortalidade iguais aos pressupostos invalida completamente a aplicação do modelo.

Em um estudo interessante, Nussbaum *et al.*,<sup>38</sup> fizeram uma análise de custo-efetividade do tratamento cirúrgico das MAV. Este estudo também se baseou em alguns pressupostos que representavam resultados bem estabelecidos na literatura mundial e comparou o tratamento cirúrgico com terapia conservadora e radiocirurgia em termos de custo-efetividade. O custo estimado de cura das MAV tratadas conservadoramente é de \$33.137,64 dólares americanos por paciente em toda a sua vida. O mesmo custo para tratamento cirúrgico chega a \$37.484,47 dólares americanos e da radiocirurgia de MAV menores que 3 cm vai a \$32.137,77 dólares

americanos. Chama a atenção neste estudo que, utilizando os mesmos casos de MAV pequenas “operáveis”, a cirurgia foi melhor em termos de custo, melhorando ainda mais quando considerados os resultados cirúrgicos obtidos por neurocirurgiões de grandes centros especializados.

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

## CIRURGIA

As técnicas cirúrgicas classicamente empregadas para o tratamento das MAV consistiam inicialmente de ligadura proximal de grandes vasos, ligadura dos vasos aferentes da MAV ou ressecção da MAV, de acordo com a possibilidade. A ligadura de vasos proximais está hoje em desuso, pois prontamente um novo sistema de suplência arterial se estabelece com base nas anastomoses do polígono de Willis, porém pode utilizar do fechamento proximal seletivo de alguns vasos aferentes diretos da MAV em técnicas endovasculares feitas por neurorradiologistas intervencionistas.

Alguns aspectos da arquitetura vascular da MAV complicam o tratamento, como a presença de um *nidus* compacto ou difuso, como aferentes profundos dilatados (artérias coroídeias e estriadas), acentuada drenagem venosa e a relação da MAV com artérias importantes, idade, tamanho e localização<sup>39</sup>.

Os resultados do tratamento cirúrgico das malformações arteriovenosas cerebrais modificaram-se muito nos últimos relatos em relação às primeiras séries, especialmente com o uso do microscópio cirúrgico e da coagulação bipolar. Atualmente temos uma melhor seleção de casos, melhora das técnicas de diagnóstico e melhor manejo perioperatório e na maioria das séries revisada os dados de mortalidade

operatória para os tipos Spetzler e Ponce A e B variam de 2 a 21%, com melhores resultados no grupo pediátrico<sup>40-42</sup>. A morbidade também varia de acordo com os estudos de 11 a 28%.

Baseados em experimentos num modelo animal, Spetzler *et al.*<sup>43</sup> postularam que o leito vascular de um hemisfério cronicamente hipoperfundido perde a resposta auto-reguladora às mudanças da pressão de perfusão após o fechamento abrupto da comunicação arteriovenosa. A restauração da perfusão normal na microcirculação cronicamente dilatada permite a transmissão de uma pressão de perfusão não regulada ao leito capilar. Como consequência ocorre o extravasamento de plasma e eritrócitos, com formação de edema vasogênico e diapedese. Este fenômeno foi chamado de “*normal perfusion pressure breakthrough*”. A existência desta situação tem sido questionada e não foi identificada em um estudo pesquisando alterações no mecanismo de autoregulação da pressão cerebral após 28 procedimentos de ressecção de MAV utilizando o método de medida do fluxo sanguíneo cerebral com xenônio-133<sup>44</sup>.

## EMBOLIZAÇÃO

Os benefícios da embolização de uma MAV são a oclusão do nicho da MAV – reduzindo o seu fluxo sanguíneo e enchimento – facilitando a remoção da MAV, a redução gradual no número e no tamanho das comunicações arteriovenosas (na tentativa de evitar problemas relacionados à perfusão), uma melhor definição do nicho pela diminuição do tamanho da lesão e finalmente pela interrupção dos aferentes profundos, como as artérias coroideias e estriadas, além da obliteração de aneurismas que podem estar relacionados a estes vasos. Da mesma forma, o emprego de embolização seria mais útil como uma etapa preliminar à cirurgia em casos onde o acesso a vasos nutridores principais esteja difícil. Em casos de deterioração neurológica progressiva nas grandes MAVs, a embolização também seria uma alternativa. Deve ponderar-se, no entanto, que as MAV com máximo benefício pela embolização

são frequentemente aquelas que têm um melhor resultado cirúrgico.

Os primeiros agentes empregados na embolização de MAV foram as microesferas, funcionando como agentes embólicos e levadas na corrente sanguínea até as malformações conduzidas pelo fluxo aumentado. Esta técnica teve um grande índice de insucessos, com complicações neurológicas frequentes e incapacidade de reduzir o tamanho do nicho da MAV. Da mesma forma, o uso de balões para provocar oclusão dos vasos aferentes das MAV não obteve sucesso. As taxas de sucesso com a embolização como única forma de tratamento são bem menores, habitualmente menos de 4%, com o uso de outros materiais como partículas, balões e micromolas e muito frequentemente ocorre a recanalização da MAV.

Todas as técnicas modernas de embolização de MAVs partem do princípio de seletividade dos vasos de interesse e do microcateterismo superseletivo das estruturas a serem embolizadas. A preferência é pela via percutânea endovascular, por sua simplicidade e segurança, mas em casos específicos são necessários acesso cirúrgico aberto às estruturas ou mesmo punções guiadas por imagem a distância. Apesar da existência de microcateteres e técnicas variadas de fluxo, todas as abordagens ocorrem através da via arterial, da via venosa, ou de ambas as vias e através dos microcateteres são empregados subsequentemente os materiais embólicos. Modernamente, os materiais embólicos são líquidos e dividem-se em adesivos e coesivos.

Com o desenvolvimento de microcateteres, a navegação endovascular começou a ser feita com maior sucesso e outros agentes passaram a ser empregados, como o isobutil-2 cianoacrilato (IBCA), partículas de polivinil álcool, seda e micromolas metálicas, embora um grande número de complicações tenha sido relatado com estas técnicas. A introdução do N-butil cianoacrilato (NBCA) substituiu o uso do IBCA, sendo empregado em larga escala. Ao contato com os íons da

corrente sanguínea, desencadeiam uma reação de polimerização e solidificação que libera calor. A taxa de polimerização pode ser ajustada através da diluição desta substância com solventes, como o lipiodol e o ácido acético glacial, entre outros.

O controle da injeção e da polimerização do NBCA é difícil, sendo comum a passagem deste agente ao lado venoso da MAV, efeito esse indesejável. Complicações sistêmicas pela passagem da cola para a circulação sistêmica, especialmente a pulmonar, já foram relatadas. Também existem relatos de retenção de cateteres colados em vasos sanguíneos de MAV, com conseqüências. As taxas de cura relatadas na literatura quando a embolização é empregada isoladamente com N-butil-cianoacrilato variam de 13 a 15%. É comum a necessidade de várias sessões de embolização para obtenção do resultado desejado, sendo que a maioria é submetida a uma ou duas sessões.

Na década de 90, surgiram os copolímeros de etileno vinil álcool (EvOH). Sua diluição é feita em um solvente específico – o dimetilsulfóxido (DMSO). Esses compostos apresentam natureza “coesiva”, ao invés de adesiva. Sua progressão no sistema não apresenta o efeito de polimerização e cristalização observada com o cianoacrilato. A penetração do líquido se faz de forma mais completa através de camadas laminantes, a exemplo da progressão de um manto de lava. Ainda, a presença de uma pequena quantidade de refluxo do material embólico proximalmente à extremidade do microcateter faz parte da técnica e ajuda na progressão distal do material. Por todos esses motivos verifica-se, então, uma maior taxa de embolizações completas e um significativo maior tempo para o manejo do microcateter (em teoria, infinito) sem retenção. Recentemente, foram disponibilizadas comercialmente novas concentrações desse material e formulações sem necessidade de agitação ou com os problemas de radiopacidade inerentes ao tântalo.

Em relação às indicações, as modalidades de tratamento endovascular podem ter intenção neoadjuvante ou adjuvante, curativa primária ou

paliativa. A indicação historicamente mais frequente do tratamento endovascular de MAV, especialmente fora de centros europeus, é como parte de uma estratégia multimodal de tratamento. Assim, a embolização é utilizada como uma estratégia pré-operatória ou pré-radiocirúrgica no sentido de facilitar, ou mesmo tornar possível, o procedimento subsequente. Nesta indicação, é mais comum ter como objetivo redução do volume nidal ou obliteração de componentes específicos da malformação que possam apresentar dificuldade durante a abordagem subsequente. O exemplo mais evidente é à abordagem direcionada (*targeted*) à obliteração exclusiva de um aneurisma nidal, ou uma fístula de alto fluxo, sem intenção deliberada de oclusão nidal completa. Idealmente, a embolização pré-resssecção deveria ser indicada quando: 1) a equipe entende que os riscos combinados dos procedimentos não excede o risco da cirurgia sem embolização; 2) se espera eliminar alguma característica anatômica de alto risco para a abordagem cirúrgica, como um pseudoaneurisma ou uma veia ectásica profunda de difícil manuseio; e 3) se antevê reduções expressivas no volume nidal idealmente acima de 75%, mas não inferior a 50%. No que tange à neoadjuvância à radiocirurgia, a embolização é controversa, pois pode piorar a eficácia do método radioablativo. Isso é especialmente verdadeiro nos casos em que se induz à compartimentalização nidal após a embolização (ou seja, criam-se alvos adicionais para a radiocirurgia). Por fim, quando a abordagem primária é a cirurgia ou a radiocirurgia, os métodos endovasculares podem ser utilizados de forma adjuvante. Nesse caso, o objetivo é a obliteração de resíduos da malformação que, por motivos variados, poderiam ser considerados de difícil abordagem ou intratáveis pelos demais métodos.

Recentemente, tem existido interesse crescente na embolização curativa primária de malformações arteriovenosas cerebrais. Para a obtenção desta finalidade, se faz necessária a desvascularização completa do leito nidal, idealmente com a desconexão do *nidus* com o leito venoso. A decorrência lógica do entendimento

desse requerimento é que, haja vista à diversidade angioarquitetural das MAV, existirão grupos de lesões nos quais essa abordagem é factível e outros onde a chance de sucesso é pequena. Analogamente às escalas específicas para a abordagem cirúrgica e radiocirúrgica, Lopes *et al.*<sup>45</sup> desenvolveram o escore AVMES estudando como fatores que influenciam na chance de cura endovascular, o tamanho do *nidus*, o número de pedículos vasculares, o número de veias de drenagem e a eloquência vascular do território. Apesar de ainda carecer de maior validação prospectiva, essa ferramenta fornece em dados quantitativos a probabilidade de cura e de cura sem complicações e corresponde aos resultados encontrados na prática clínica. Para grupos de pacientes com características angioarquiteturais específicas e com uso de dispositivos modernos, as taxas de obliteração a longo prazo chegam a 96% com taxas de complicações maiores pequenas, mas em cenários mais pragmáticos no mundo real, com pacientes menos selecionados e em estudos prospectivos, foi observada taxa média de erradicação de 52% em 50 meses se considerado o braço endovascular do estudo ARUBA<sup>27</sup>.

Por fim, as técnicas endovasculares ainda podem ser utilizadas de forma paliativa em pacientes de outra forma considerados “intratáveis” por outras modalidades ou com recidivas não passíveis de reabordagem (sem acesso cirúrgico ou sem dose adicional de radiação disponível). A lógica que guia essa abordagem é a modulação da fisiologia vascular, como por exemplo, obliteração de um componente fistuloso que levaria a fenômeno de roubo ou edema cerebral.

Em suma, a segurança do tratamento endovascular das malformações arteriovenosas teve avanços significativos nas últimas décadas, mas ainda merece especial atenção quando a modalidade é considerada. De forma geral, espera-se que em torno de 7% dos pacientes experimentem efeitos adversos dessa terapia, que mais comumente são periprocedimento. Em uma revisão sistemática de 2425 pacientes tratados pela via endovascular

foram relatadas taxas de morbidade neurológica permanente de 2 a 14% e mortalidade variando entre 1 a 3,7%<sup>46</sup>. A causa mais comum de morbidade relatada foi hemorragia intracraniana, seja pela perfusão de vasos pela microguia ou microcateter, ou pelas mudanças de fisiologia vascular induzidas pela embolização (obstrução da via de saída venosa e *normal pressure perfusion breakthrough*). Ainda, existe sempre o risco de complicações isquêmicas pela presença do corpo estranho intravascular, pela embolização de estruturas não alvo em passagem, e as complicações de acesso vascular. A embolização neoadjuvante é um procedimento com morbidade e mortalidade significativas, devendo apenas ser empregada quando a soma destes riscos com o do procedimento subsequente for menor que o uso do procedimento isolado.

## RADIOTERAPIA

Estima-se que o período de latência entre o tratamento radioterápico e a cura seja de 1 a 2 anos<sup>47</sup>. Os estudos que utilizaram o LINAC (acelerador linear) para o tratamento das MAV classicamente relatam demonstração angiográfica de cura em 40 a 50% dos casos após um ano e 80% a 90% dos casos em dois anos<sup>48</sup>.

A incidência de complicações da radiocirurgia varia de 1% a 10% em lesões pequenas e estes resultados são comparáveis com os resultados obtidos com outras técnicas como *gamma knife* e *cyberknife*.

Lundsford *et al.*,<sup>49</sup> apresentaram uma série de 227 casos de MAV tratadas com *gamma knife*, em Pittsburg, e obteve uma taxa de cura de 100% em MAVs com menos de 1 cm<sup>3</sup>, 85% naquelas entre 1 e 4 cm<sup>3</sup> e 58% nas de 4 a 10 cm<sup>3</sup>. Essa relação de tamanho e taxa de cura se mantém similar até hoje em estudos recentes<sup>50</sup>.

## CONCLUSÃO

Os dados publicados disponíveis atualmente, tanto sobre o tratamento conservador quanto sobre a morbidade e a mortalidade relacionadas ao tratamento, não separam os desfechos pelo estado pré-tratamento (com ou sem sangramento) e apresentam pouca consistência para o modo e o número de tratamentos ou para a gravidade clínica. Assim, há considerável incerteza na literatura clínica existente, o que não oferece evidências conclusivas sobre as melhores abordagens de tratamento para esse problema clínico preocupante.

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

Uma análise recente desses dados favorece a intervenção de tratamento precoce em pacientes que tiveram história de sangramento relacionado a MAV, mostrando pouco dano clínico adicional para a extirpação da lesão.

A modalidade de tratamento para esses casos varia de acordo com o tamanho e a localização da lesão. A decisão do uso de embolização pré-operatória varia de acordo com a equipe cirúrgica, mas o cirurgião deve ter em mente um acréscimo de 10% de morbi-mortalidade com a adição desta técnica. Este adicional de morbidade pela embolização muitas vezes é compensado pelo benefício da exclusão de aferentes profundos e redução do volume da MAV.

As MAV pequenas (<3 cm), em zonas eloquentes ou não, podem ser tratadas com uso de radiocirurgia apresentando um índice de cura elevado e baixa morbidade. Entretanto, esse tratamento demora em torno de 2 anos para ser efetivo e o risco de resangramento durante este período faz com que na maioria dos centros as MAV

pequenas Spetzler e Ponce tipo A sejam operadas. Da mesma forma, em MAV maiores que 3 cm, tipo B Spetzler e Ponce, o tratamento multimodal deve ser a regra, com a decisão sendo feita por grupo multidisciplinar de forma integrada entre terapia endovascular, radioterapia e cirurgia.

Em casos de MAV maiores de 3 cm comprometendo zonas eloquentes a decisão de tratamento fica mais difícil, pois todas as modalidades apresentam altos índices de morbi-mortalidade e baixas taxas de cura e alguns centros tratam o tipo Spetzler e Ponce C de forma conservadora. Alguns centros optam pela redução do tamanho da MAV com embolização e, em um segundo tempo, aplica radiocirurgia no nicho residual. As MAV gigantes, com mais de 6 cm de diâmetro costumam a ser um grande problema terapêutico e requerem a associação de múltiplas modalidades de tratamento sequenciais, como embolização para redução de tamanho, seguida de cirurgia e, finalmente, radiocirurgia do nicho residual. Essas modalidades combinadas aumentam significativamente o risco de desfechos adversos e a maioria dos centros opta por alternativas conservadoras ou paliativas, como a embolização parcial.

De forma diferente, as MAV cerebrais ainda sem sangramento apresentam baixo risco de ruptura ou uma síndrome clínica de baixa morbidade decorrente da sua eventual ruptura. Paradoxalmente, o tratamento intervencionista destes casos está associado a risco aumentado de hemorragia ( $p < 0,0001$ ; razão de risco (RR) = 5,53, IC [95% 2,91 a 10,49] e também está associado a risco aumentado de incapacidade clínica de acordo com a avaliação da escala de Rankin (RR = 11,04, IC 95% 7,21 a 16,90,  $p < 0,0001$ ). Esses dados observacionais sugerem que para pacientes com MAV que ainda não sangraram, o tratamento pode aumentar o risco tanto de hemorragia quanto da síndrome clínica de déficits neurológicos permanentes. Frente a um paciente com diagnóstico de MAV encefálica, o neurocirurgião pode optar por apenas observar o curso clínico da doença tratando situações

secundárias como a epilepsia ou a cefaleia.

## REFERÊNCIAS

1. Challa VR, Moody DM, Brown WR. Vascular malformations of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995;54(5):609-621.
2. Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery a Section of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons; Section of Stroke and the Section of Interventional Neurology of the American Academy of Neurology, *et al.* Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. *Stroke.* 2001;32(6):1430-1442.
3. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, *et al.* The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke.* 2003;34(5):e29-33.
4. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, *et al.* Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS): evaluation of methods, ICD-10 coding, and potential sources of bias in a prospective, population-based cohort. *Stroke.* 2003;34(5):1156-1162.
5. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: Section VI - Arteriovenous malformations. *JNeurosurg.* 1966;25:467-490.
6. Osborn AG. *Diagnostic Cerebral Angiography.* Second. Lippincot Williams & Wilkins; 1998. p. 480.
7. Hashimoto N, Nozaki K. Do cerebral arteriovenous malformations recur after angiographically confirmed total extirpation? *Crit Rev Neurosurg.* 1999;9(3):141-146.
8. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg.* 1996;85(1):1-8.
9. Lasjaunias P. A Revised Concept of the Congenital Nature of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Interv Neuroradiol.* 1997;3(4):275-281.
10. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Cerebral venous malformation-arteriovenous malformation transition forms. *J Neurosurg.* 1996;85(1):9-13.
11. Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O. Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. *Neurosurgery.* 1989;24(1):68-74.
12. Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to-injury paradigm. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;111:83-92.
13. Pardali E, Goumans MJ, ten Dijke P. Signaling by members of the TGF- $\beta$  family in vascular morphogenesis and disease. *Trends Cell Biol.* 2010;20(9):556-567.
14. Rangel-Castilla L, Russin JJ, Martinez-Del-Campo E, Soriano-Baron H, Spetzler RF, Nakaji P. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: a review of current concepts and future trends in treatment. *Neurosurg Focus.* 2014;37(3):E1.
15. Franciscatto AC, Ludwig FS, Matte US, Mota S, Stefani MA. Replication Study of Polymorphisms Associated With Brain Arteriovenous Malformation in a Population From South of Brazil. *Cureus.* 2016;8(2):e508.
16. Weinsheimer S, Bendjilali N, Nelson J, *et al.* Genome-wide association study of sporadic brain arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(9):916-23.
17. Bameri O, Salarzai M, Parooie F. KRAS/BRAF mutations in brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol.* 2021;27(4):539-546.
18. Steinmeier R, Schramm J, Müller HG, Fahlbusch R. Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1989;24(2):193-200.
19. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *JNeurosurg.* 1986;65:476-83.
20. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. *Stroke.* 2002;33(5):1220-1224.
21. Stefani MA, Sgarabotto Ribeiro D, Mohr JP. Grades of brain arteriovenous malformations and risk of hemorrhage and death. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(3):508-514.
22. Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, *et al.* The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1988;68(3):352-357.
23. Okamoto S, Handa H, Hashimoto N. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. *Surg Neurol.* 1984;22(4):335-340.
24. Cunha e Sa MJ, Stein BM, Solomon RA, McCormick PC. The treatment of associated intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1992;77:853-859.
25. Redekop G, terBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg.* 1998;89:539-546.
26. Mohr JP. A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA). *Acta NeurochirSuppl.* 2008;103:3-4.
27. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, *et al.* Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(7):573-581.

28. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, *et al.* Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):614-621.
29. Fufts D, Kelly DL. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: A clinical study. *Neurosurgery*. 1984;15(5):658-662.
30. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24 year follow-up assessment. *JNeurosurg*. 1990;73:387-391.
31. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES Jr. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 2001;11(5):e1.
32. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke*. 2002;33(4):920-924.
33. Porras JL, Yang W, Philadelphia E, *et al.* Hemorrhage Risk of Brain Arteriovenous Malformations During Pregnancy and Puerperium in a North American Cohort. *Stroke*. 2017;48(6):1507-1513.
34. Horton JA, Chambers WA, Lyons SL, Adams RD, Kjellberg RN. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1990;27(6):867-872.
35. Yan KL, Ko NU, Hetts SW, *et al.* Maternal and Fetal Outcomes in Women with Brain Arteriovenous Malformation Rupture during Pregnancy. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(3):296-302.
36. Lawton MT, Hamilton MG, Spetzler RF. Multimodal treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia, and brainstem. *Neurosurgery*. 1995;37(1):29-36.
37. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):842-849.
38. Nussbaum ES, Heros RC, Erickson DL. Cost-effectiveness of carotid endarterectomy. *Neurosurgery*. 1996;38(2):237-244.
39. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery*. 2010;66(4):702-713.
40. Potts MB, Lau D, Abla AA, *et al.* Current surgical results with low-grade brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2015;122(4):912-920.
41. Abla AA, Rutledge WC, Seymour ZA, *et al.* A treatment paradigm for high-grade brain arteriovenous malformations: volume-staged radiosurgical downgrading followed by microsurgical resection. *J Neurosurg*. 2015;122(2):419-432.
42. Sanchez-Mejia RO, Chennupati SK, Gupta N, Fullerton H, Young WL, Lawton MT. Superior outcomes in children compared with adults after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2006;105(2):82-87.
43. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg*. 1978;25:651-672.
44. Young WL, Kader A, Prohovnik I, *et al.* Pressure autoregulation is intact after arteriovenous malformation resection. *Neurosurgery*. 1993;32(4):491-496.
45. Lopes DK, Mofkhar R, Straus D, Munich SA, Chau F, Kaszuba MC. Arteriovenous malformation embocure score: AVMES. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(7):685-691.
46. Castel JP, Kantor G. Morbidité et mortalité du traitement chirurgical des malformations artério-veineuses cérébrales: Données actuelles et analyse de la littérature récente. *Neurochirurgie*. 2001;47(2):369-383.
47. Steiner L, Lindquist C, Cail W, Karlsson B, Steiner M. Microsurgery and radiosurgery in brain arteriovenous malformations. *JNeurosurg*. 1993;79:647-52.
48. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Marchetti C, Chiarego G. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989;24(6):833-840.
49. Lunsford LD, Kondziolka D. Radiosurgery of arteriovenous malformations: Current technique. *Contemp Neurosurg*. 1993;15(24):1-6.
50. Kim BS, Yeon JY, Shin HS, *et al.* Gamma Knife Radiosurgery for Incidental, Symptomatic Unruptured, and Ruptured Brain Arteriovenous Malformations. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(2):222-230.