

**Hugo Leonardo Doria Netto**

**A INTERSECÇÃO ENTRE O NERVO OCULOMOTOR E A ARTÉRIA  
CARÓTIDA INTERNA COMO PARÂMETRO PARA A EXATA  
LOCALIZAÇÃO DOS ANEURISMAS PARACLINÓIDEOS:  
ESTABELECENDO UM NOVO PARADIGMA**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo – Escola Paulista de  
Medicina, para qualificação e posterior  
obtenção do título de Doutor em Ciências.

**São Paulo**

**2021**

**Hugo Leonardo Doria Netto**

**A INTERSECÇÃO ENTRE O NERVO OCULOMOTOR E A ARTÉRIA  
CARÓTIDA INTERNA COMO PARÂMETRO PARA A EXATA  
LOCALIZAÇÃO DOS ANEURISMAS PARACLINÓIDEOS:  
ESTABELECENDO UM NOVO PARADIGMA**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para qualificação e posterior obtenção do título de Doutor em Ciências.

**Orientador:**

Prof. Dr. Feres Eduardo Chaddad Netto

**São Paulo**

**2021**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Doria-Netto, Hugo Leonardo

**A intersecção entre o nervo oculomotor e a artéria carótida interna como parâmetro para exata localização dos aneurismas paraclinoídeos: estabelecendo um novo paradigma/ Hugo Leonardo Doria Netto. -- São Paulo, 2019.**

xii, 132f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências.

Título em inglês: The Intersection between the Oculomotor Nerve and the Internal Carotid Artery as a parameter to an exact identification of a paraclinoid aneurysm location; stablishing a new paradigm.

1. Aneurisma intracraniano. 2. Nervos oculomotores. 3. Artéria carótida interna. 4. Segmento anterior do olho. 5. Pontos de referência anatômicos.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA E NEUROCIÊNCIAS**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Denis Bernardi Bichuetti

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Célia Harumi Tengan

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**Hugo Leonardo Doria Netto**

**A INTERSECÇÃO ENTRE O NERVO OCULOMOTOR E A ARTÉRIA  
CARÓTIDA INTERNA COMO PARÂMETRO PARA A EXATA  
LOCALIZAÇÃO DOS ANEURISMAS PARACLINÓIDEOS:  
ESTABELECENDO UM NOVO PARADIGMA**

Presidente da banca:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Aprovada em / /

## Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Aneurismas intracranianos.....	14
1.2	Genética dos aneurismas intracranianos.....	16
1.2.1	Herança Genética relacionada a Doenças do Tecido Conjuntivo:.....	16
1.2.2	Aneurismas Intracranianos Familiares:.....	19
1.3	Patofisiologia, patogênese e fatores de risco do aneurisma intracraniano...20	
1.3.1	Patobiologia dos Aneurismas Intracranianos:.....	20
1.3.2	Histologia Normal das Artérias Intracranianas.....	21
1.3.3	Histopatologia das Artérias Intracranianas em Pacientes com AI.....	23
1.3.4	Mecanismos de Degeneração da Parede Aneurismática e Ruptura.....	24
1.4	Fatores de risco para ruptura de aneurismas.....	27
1.5	Formas de diagnóstico.....	29
1.6	Formas de tratamento.....	30
1.7	Aneurismas oftálmicos e terceiro nervo craniano (nervo oculomotor).....	32
1.8	Artéria Carótida Interna e Classificação dos segmentos carotídeos.....	33
1.9	Aneurismas paraclinóides.....	35
1.10	Formas de tratamento de aneurismas paraclinóides.....	36
1.11	Importância da localização exata dos aneurismas paraclinóides e técnicas existentes.....	37
1.12	Modelos tridimensionais de aneurismas.....	40
2	OBJETIVO.....	47
2.1	Objetivo geral.....	47
2.2	Objetivos específicos.....	47
3	MÉTODOS.....	49
3.1	Delineamento do estudo.....	49
3.2	Participante de pesquisa.....	52
3.2.1	Critérios de Inclusão.....	52
3.2.2	Critérios de Exclusão.....	53
3.3	Procedimentos.....	53
3.3.1	Etapa anatômica.....	53
3.3.2	Etapa radiológica.....	56
3.3.3	Etapa da Confecção do Biomodelo através da Impressão Tridimensional (3D)	64

3.3.4	Etapa Cirúrgica .....	74
3.4	Instrumentos de coleta de dados .....	81
3.5	Planejamento estatístico .....	81
3.5.1	Cálculo do tamanho amostral .....	81
3.5.2	Análise estatística .....	81
3.6	Regulamentação ética e Boas Práticas Clínicas .....	82
3.6.1	Princípios éticos.....	82
3.6.2	Riscos e benefícios.....	82
3.6.3	Termo de consentimento livre e esclarecido .....	83
3.6.4	Sigilo dos dados do participante de pesquisa.....	83
4	RESULTADOS .....	84
4.1	Etapa Anatômica .....	84
4.2	Etapa Radiológica .....	90
4.3	Etapa da Validação com o Biomodelo - Impressão Tridimensional (3D):.....	87
4.3.1	Classificação dos AI .....	88
4.3.2	Compatibilidade entre as classificações Neurorradiológicas e o Biomodelo Tridimensional:.....	91
4.3.3	Compatibilidade Total entre os 3 Avaliadores .....	94
4.3.4	Compatibilidade Subtotal entre os 3 Avaliadores: .....	94
4.3.5	Incompatibilidade entre os 3 Avaliadores .....	95
4.4	Etapa Cirúrgica .....	97
5	DISCUSSÃO.....	100
6	CONCLUSÕES.....	112
7	REFERÊNCIAS .....	114
8	APÊNDICE .....	134

## Lista de figuras

**FIGURA 1** – Localizações comuns de aneurismas intracranianos.

**FIGURA 2** – Áreas de transição entre os Segmentos da artéria carótida interna de acordo com a classificação de Bouthillier e van Loveren.

**FIGURA 3** – Áreas de transição entre os Segmentos da artéria carótida interna de acordo com a classificação de Rotheron et.al.

**FIGURA 4** – Imagens de angiografia por tomografia computadorizada.

**FIGURA 5** – Modelos de aneurismas cerebrais rígidos através da impressão 3D.

**FIGURA 6** – Impressão em 3D um modelo flexível de aneurisma.

**FIGURA 7** – Biomodelos 3D para planejamento cirúrgico e treinamento.

**FIGURA 8** – Modelo de aneurisma intracraniano 3D que replicaram a localização exata.

**FIGURA 9** – Modelo de aneurisma intracraniano impresso em 3D.

**FIGURA 10** – Simulador de aneurisma cerebral.

**FIGURA 11** – Fluxograma do estudo indicando as etapas realizadas: etapa anatômica, etapa radiológica, etapa de impressão de biomodelos 3D e etapa cirúrgica.

**FIGURA 12** – Estrutura anatômica da ACI, segmentos cavernosos (C4), clinóideo (C5), oftálmico (C6), anéis durais proximal e distal, III nervo craniano e seio cavernoso

**FIGURA 13** – Imagens de RM avaliadas pelos neurorradiologistas, evidenciando as estruturas analisadas citadas acima. ACI – artéria carótida interna, NO – nervo oculomotor, PCA – processo clinóideo anterior, AO – artéria oftálmica, NOp – nervo óptico, PO – pilar óptico, DS – diafragma da sela, AI – aneurisma intracraniano.

**FIGURA 14** – Imagens de RM utilizadas para fusão das sequências radiológicas pelo software BrainLab Elements® da Brainlab.

**FIGURA 15** –Tecnologia de jateamento de tinta da Stratasys Inc. (Estado Unidos) representada esquematicamente por Volpato (2007)

**FIGURA 16** – Biomodelo 3D confeccionado a partir de imagens radiológicas de um paciente, evidenciando as estruturas citadas acima. ACI – artéria carótida interna, AI – aneurisma intracraniano, NO – nervo oculomotor.

**FIGURA 17** –Etapas do procedimento cirúrgico.

**FIGURA 18** – Imagens representativas das dissecções cirúrgicas.

**FIGURA 19** – Distância (mm) entre artéria carótida interna (ACI) e nervo oculomotor (NO) nos espécimes estudados com estratificação por faixa.

**FIGURA 20** –Distância (mm) inter anéis durais superior e inferior nos espécimes estudados.

**FIGURA 21** – Aneurisma paraclinóideo avaliado por dois neurorradiologistas, de maneira cega e independente.

**FIGURA 22** – Classificação dos aneurismas paraclinóideo pelo autor do trabalho baseado no processamento das imagens de TC, RM e Angio RM 3 Tesla e análise do biomodelo tridimensional a partir da impressão 3D.

**FIGURA 23** – Comparação entre a classificação dos aneurismas paraclinóideo pelos dois neurorradiologistas e a classificação pelo biomodelo tridimensional impresso.

**FIGURA 24** – Tratamento dos aneurismas paraclinóideos incluídos no estudo.

## Lista de tabelas

**TABELA 1** – Sequências radiológicas de RM fusionadas para confecção do biomodelo 3D.

**TABELA 2** – Componentes da resina utilizada para impressão do modelo 3D.

**TABELA 3** – Medida da distância entre a ACI, o nervo oculomotor (NO) e a membrana carótida-oculomotor em toda a extensão da circunferência carotídea de espécimes cadavéricas.

**TABELA 4** – Características, classificação e tratamentos dos aneurismas paraclinóides estudados.

**TABELA 5** – Comparação dos dois modelos de classificação dos aneurismas (neurorradiologistas e biomodelo) considerando a relação entre colo aneurismático e a intersecção entre o NO e a ACI. A classificação foi determinada em superior, inferior ou transicional ao limite superior do III nervo craniano.

## Lista de abreviaturas

<b>3D</b>	Tridimensional
<b>3T</b>	3 tesla
<b>ACI</b>	Artéria carótida interna
<b>ACP</b>	Artéria comunicante posterior
<b>ADD</b>	Anel dural distal
<b>ADP</b>	Anel dural proximal
<b>AI</b>	Aneurismas intracranianos
<b>CAD</b>	<i>Computer Aided Design</i>
<b>CC</b>	Cavo carotídeo
<b>DICOM</b>	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
<b>DRPAD</b>	Doença renal policística autossômica dominante
<b>DSA</b>	Angiografia digital de subtração
<b>FA</b>	Ângulo de aquisição ( <i>Flip Angle</i> )
<b>FIESTA</b>	Eco de gradiente balanceado <i>Steady-State (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition)</i>
<b>FOV</b>	<i>Field of view</i>
<b>FSE</b>	Spin-eco rápido ( <i>Fast Spin Eco</i> )
<b>HSA</b>	Hemorragia subaracnóide
<b>IJP</b>	impressão a jato de tinta
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina- $\beta$
<b>MCOM</b>	Membrana carótido-oculomotora
<b>MMP-9</b>	Matrix metalloproteinase 9
<b>MMP-2</b>	Matrix metalloproteinase 2
<b>NC</b>	Nervo craniano
<b>NO</b>	Nervo oculomotor
<b>NOp</b>	Nervo óptico
<b>PCA</b>	Processo clinóideo anterior
<b>PCP</b>	Processo clinóideo posterior
<b>PO</b>	Pilar óptico
<b>RF</b>	Radiofrequência
<b>RM</b>	Ressonância magnética
<b>RSR</b>	Relação contraste ruído
<b>SNC</b>	Sistema nervosa central
<b>SNP</b>	Polimorfismo de nucleotídeo único
<b>STL</b>	Esteriolitografia
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>TE</b>	Tempo de eco
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>TOF</b>	<i>Time of Flight</i> ou Técnica de Sinal de Fluxo
<b>TR</b>	Tempo de repetição

## Resumo

**Introdução:** São denominados aneurismas paraclinóideos aqueles que têm relação direta com o processo clinóide anterior, originados nos segmentos cavernoso distal, clinóideo ou oftálmico da artéria carótida interna. A presença de um aneurisma cerebral acima dos limites do seio cavernoso (extracavernoso) infere em um risco elevado de hemorragia subaracnóidea decorrente de sua ruptura, enquanto aneurismas localizados totalmente dentro do seio cavernoso (intracavernoso) têm risco de hemorragia subaracnóidea desprezível. Os aneurismas transicionais são aqueles que possuem uma parte no segmento intracavernoso e outra no segmento extracavernoso. Até o momento, não há um consenso para a identificação exata desse aneurisma. É imprescindível a exata localização de um aneurisma paraclinóideo em estudo pré-operatório, evitando assim o tratamento conservador de um aneurisma paraclinóideo extracavernoso, ou a realização de procedimentos cirúrgicos em pacientes com aneurisma paraclinóideo intracavernoso. **Objetivo:** Analisar a correlação entre o nervo oculomotor e a artéria carótida interna, assumindo sua intersecção, visualizada em estudo de ressonância magnética 3T e confirmada a partir de biomodelos tridimensionais impressos e pela microcirurgia, como um novo paradigma anatômico-radiológico que demarca o limite superior do segmento cavernoso da artéria carótida interna, distinguindo os aneurismas intracranianos paraclinóideos. **Métodos:** Este é um estudo retrospectivo realizado em quatro etapas: anatômica, radiológica, etapa de impressão 3D e etapa cirúrgica. Foram dissecadas as artérias carótida interna em sua topografia clinóidea de 10 espécimes cadavéricos, totalizando 20 hemisférios cerebrais. Imagens de ressonâncias magnéticas e biomodelos 3D de 42 aneurismas de 34 pacientes foram analisados por dois neurorradiologistas e pelo autor principal, respectivamente, compondo 3 avaliadores independentes. Dentre os aneurismas estudados, 23 foram submetidos a microcirurgia de clipagem. **Resultados:** Na etapa anatômica foi possível observar que o nervo oculomotor cruza todo o diâmetro da artéria carótida interna na posição onde encontra-se a membrana carótido-oculomorota nos 20 hemisférios estudados. A média da distância entre a artéria carótida interna e o nervo oculomotor foi de 1,19 mm e em 16 espécimes (80%) houve a constatação do cavo carotídeo. As médias das distâncias entre o nervo oculomotor e a artéria carótida interna direita e esquerda,

analisadas na etapa radiográfica, foram 1,176 mm e 1,009 mm, respectivamente, confirmando os achados anatômicos. Na etapa clínica, dentre os 42 casos analisados, 40 (95,24%) obtiveram compatibilidade entre os 3 avaliadores e 2 foram incompatíveis (4,76%). Dos 42 aneurismas, 22 classificados como extracavernosos e 1 como intracavernoso foram submetidos a cirurgia para clipagem do aneurisma, confirmando a classificação realizada nas etapas anteriores. **Conclusões:** Nosso estudo demonstrou que o limite superior do seio cavernoso é de fato determinado pela membrana carótido-oculomotora e que há uma correlação íntima desta membrana à intersecção entre a artéria carótida interna e o nervo oculomotor, que a cruza transversalmente em todo seu diâmetro. Portanto, uma vez identificando-se esta intersecção, hipoteticamente teremos a delimitação da membrana carótido-oculomotora em toda a extensão carotídea assim como a distinção exata entre o segmento cavernoso e o segmento clinóideo da artéria carótida interna, em todo seu diâmetro.

## Abstract

**Introduction:** Paraclinoid aneurysms are those related to the anterior clinoid process, which originates in the internal carotid artery cavernous, clinoid, and ophthalmic segments. The presence of a cerebral aneurysm above the limits of the cavernous sinus (extracavernous) implies a high risk of subarachnoid hemorrhage due to its rupture, while aneurysms located entirely within the cavernous sinus (intracavernous) have a low risk of subarachnoid hemorrhage. Transitional aneurysms are those partially located in the intracavernous segment and partially in the extracavernous segment. Up to now, there is no consensus on the exact identification of this aneurysm. It is essential to determine the exact location of a paraclinoid aneurysm in a preoperative study, thus avoiding the conservative treatment of an extracavernous paraclinoid aneurysm, or surgical procedures in patients with intracavernous paraclinoid aneurysm. **Aim:** To analyze the correlation between the oculomotor nerve and the internal carotid artery, assuming its intersection, visualized in a magnetic resonance study, proven by the three-dimensional biomodels and by microsurgery, as a new anatomical and radiological landmark which delimits the upper limit of the carotid artery internal cavernous segment, distinguishing the exact location of a paraclinoid intracranial aneurysm. **Methods:** This is a retrospective study conducted in four stages: anatomical, radiological, 3D printing and surgical stage. The internal carotid arteries were dissected in their clinoidal topography of 10 cadaveric specimens, resulting in 20 cerebral hemispheres analyzed. Magnetic resonance images and 3D biomodels of 42 aneurysms from 34 patients were analyzed by two neuroradiologists and the principal author, respectively, resulting in 3 independent evaluators. Among the aneurysms studied, 23 underwent microsurgery. **Results:** In the anatomical stage, it was possible to observe, in the 20 hemispheres studied, that the oculomotor nerve crosses the entire diameter of the internal carotid artery in the position where the carotid-oculomotoric membrane. The average distance between the internal carotid artery and the oculomotor nerve was 1.19 mm and in 16 (80%) specimens there had been found the carotid cave. The averages of the distances between the oculomotor nerve and the internal carotid artery were 1.176 mm (right) and 1.009 mm (left) in radiographic images, confirming the anatomical findings. In the clinical stage, among the 42 cases analyzed, 40 (95,24%) obtained compatibility between the 3 evaluators, and 2 (4,76%) were incompatible. Of the 42, 23 aneurysms (22 classified as

extracavernous and 1 as intracavernous) underwent microsurgery, confirming the classification performed in the previous steps. **Conclusions:** Our study demonstrated that the upper limit of the cavernous sinus is determined by the carotid-oculomotor membrane. There is an intimate correlation of this membrane to the intersection between the internal carotid artery and the oculomotor nerve, which crosses it across its entire diameter. Once this intersection is identified, hypothetically we will have the delimitation of the carotid-oculomotor membrane, in the entire carotid extension, as well as the exact distinction between the cavernous segment and the clinoid segment of the internal carotid artery, in its entire diameter.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Aneurismas intracranianos

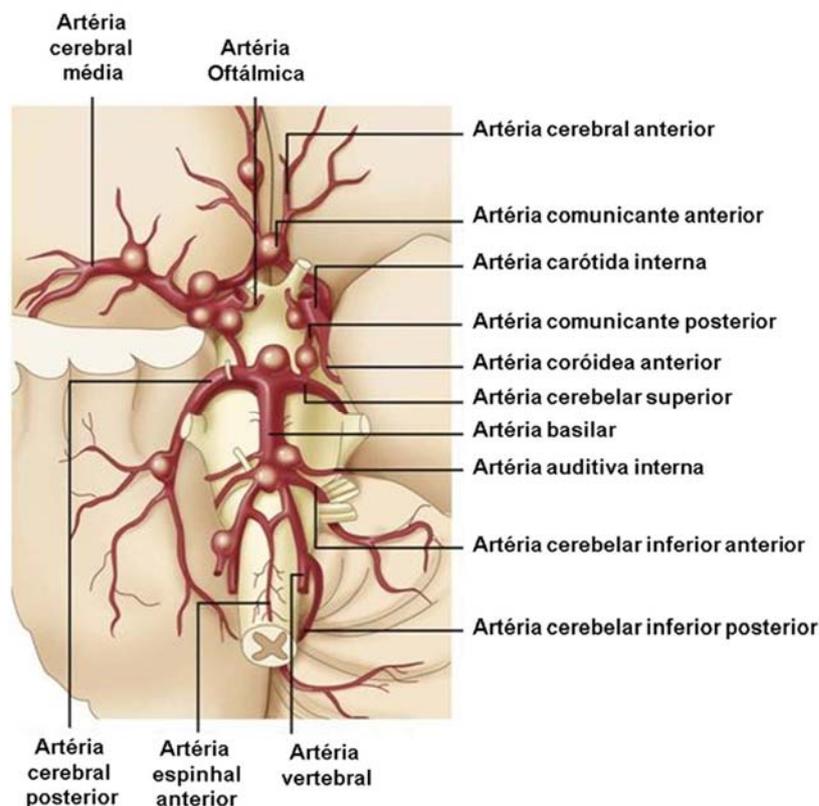
Aneurismas intracranianos (AIs) são lesões vasculares encefálicas caracterizadas por uma dilatação anormal de vasos sanguíneos que fornecem sangue ao encéfalo, acometendo cerca de 3 a 5% da população<sup>1-5</sup>. A maioria dos AIs é assintomática, podendo permanecer imperceptível até que se rompa espontaneamente, dando lugar à hemorragia subaracnóide (HSA)<sup>6</sup>, que é definida como a presença de sangue entre as membranas aracnoide e pia-máter, com taxa de mortalidade próxima a 50% e considerável morbidade neurológica nos indivíduos sobreviventes<sup>7</sup>. A maioria dos casos de HSA é de origem traumática, e quando espontânea recomenda-se suspeitar de rompimento de um AI. Aproximadamente 30% das HSAs ocorrem durante o sono, apresentando-se geralmente como uma dor de cabeça severa, de início agudo, podendo estar acompanhada de náusea, vômitos e/ou perda de consciência.<sup>8,9</sup>

AIs não-rotos (ou seja, não rompidos) se desenvolvem ao longo da vida, sendo raros em pacientes abaixo dos 20 anos de idade<sup>10</sup> e mais comuns entre a quarta e sexta década de vida.<sup>11</sup> Além disso, são mais comuns em mulheres<sup>12</sup>, podendo estar relacionados à diminuição nos níveis de estrogênio e na densidade do receptor de estrogênio cerebrovascular durante a menopausa<sup>13</sup>. Feigin et al. (2005) mostraram, em concordância, que terapias de reposição hormonal influenciam a redução do risco de hemorragia subaracnóide (HSA)<sup>14</sup>. Conforme revisão sistemática e metanálise de Vlak et al. (2011), além do gênero, a prevalência desses aneurismas se mostra influenciada por fatores como idade, histórico familiar e presença de algumas patologias, como a doença renal policística autossômica dominante (DRPAD)<sup>4</sup>. A probabilidade de desenvolvimento de AIs também se mostra aumentada em indivíduos que possuem parentes de primeiro grau diagnosticados com AIs, HSA ou DRPAD<sup>4,15-17</sup>.

De acordo com sua forma, AIs são classificados como saculares ou fusiformes. Mais de 90% são do tipo sacular e responsáveis pela maior parte da morbidade e mortalidade causada pela HSA<sup>18</sup>. AIs saculares desenvolvem-se a partir de defeitos na camada muscular das artérias cerebrais, que ocorre devido alterações na membrana elástica interna, principalmente em bifurcações de vasos (onde o fluxo é

mais turbulento), enfraquecendo a parede dos vasos, tornando-as menos resistentes a alterações na pressão intraluminal<sup>5,19</sup>, e também por alguns distúrbios hipertensivos - como, por exemplo, a coarctação da artéria aorta e a displasia fibromuscular renal<sup>19</sup>. Als fusiformes, por sua vez, se desenvolvem a partir de artérias cerebrais tortuosas e estáticas, mais comumente no sistema vertebro-basilar. Pacientes com esse tipo de aneurisma geralmente apresentam compressão nervo-craniana ou de tronco encefálico<sup>5</sup>.

A maioria dos Als se localiza em regiões arteriais de bifurcação ou angulação das principais artérias, preferencialmente no trajeto que o sangue seguiria se não houvesse a curva (**Figura 1**)<sup>1,3</sup>. Não é comum encontrar Als em segmentos retos (sem ramificações) de artérias intracranianas, no lado côncavo de uma curva arterial ou apontando na direção oposta do fluxo de uma artéria parietal<sup>3</sup>. Entre 80 a 85% se localizam na circulação anterior, mais comumente na junção da artéria carótida interna (ACI) com a artéria comunicante posterior (ACP), o complexo da artéria comunicante anterior ou a bifurcação da artéria cerebral média<sup>20</sup>.



**Figura 1** - Localizações comuns de aneurismas intracranianos. Adaptado de<sup>21</sup>.

## 1.2 Genética dos aneurismas intracranianos

Existem numerosas desordens genéticas que conferem um risco aumentado em desenvolver os AIs, sendo que a variabilidade desta etiologia ainda não está totalmente elucidada. Porém, sabe-se que a origem dos aneurismas envolve fatores genéticos e adquiridos. Do ponto de vista genético, podemos dividir esta predisposição para formação aneurismática entre herança genética relacionada a doenças do tecido conjuntivo e a ocorrência familiar de aneurismas intracranianos <sup>22</sup>.

### 1.2.1 Herança Genética relacionada a Doenças do Tecido Conjuntivo:

Inúmeras doenças, transmitidas através de herança genética, ligadas ao tecido conjuntivo, estão relacionadas aos AIs, tais como a DRPAD, a síndrome de Ehlers Danlos tipo I e tipo IV, síndrome de Marfan, Neurofibromatose tipo 1, acondroplasia, doença de Fabry, osteogênese imperfeita do tipo I, pseudoxantoma elástico, deficiência de alfa-1 antitripsina, valva aórtica bicúspide, síndrome de Rendu-Osler-Weber e esclerose tuberosa, dentre outras <sup>22</sup>.

#### 1.2.1.1 Doença Renal Policística Autossômica dominante (DRPAD)

A DRPAD é a doença hereditária mais comum que afeta os rins dos seres humanos, com uma prevalência de 1 em 1000-2500 pessoas. Apresenta transmissão por herança genética autossômica dominante e tem penetrância de quase 100%, porém com expressões variadas <sup>23</sup>.

Mutações no gene PKD1 localizado no cromossomo 16 (16p13.3) e no gene PKD2 localizado no cromossomo 4 (4q21) que codificam, respectivamente as proteínas policistina 1 (PC1) e policistina 2 (PC2), são as grandes responsáveis pelo desenvolvimento da DRPAD. Tais proteínas afetam domínios na matriz extracelular, o que dificulta a manutenção da integridade estrutural do tecido conjuntivo presente na parede arterial. A redução ou perda de função das proteínas PC1 e PC2 devido a mutação, podem levar a diminuição do cálcio intracelular e aumento do AMPc, induzindo a ativação de PKA que culmina na secreção de fluídos celulares e estimulação de várias vias proliferativas, tais como MAPK, mTOR,  $\beta$ -catenina, Wnt e STAT3 <sup>23</sup>.

Trata-se de uma doença sistêmica com cistos presentes não somente nos rins mas também no fígado, pâncreas, baço, ovários e nas vesículas seminais <sup>(171,172)</sup>. Há uma ampla variedade de órgãos cujo tecido conjuntivo pode ser afetado, tais como as válvulas cardíacas, os vasos sanguíneos com aneurismas ou dissecções vasculares, divertículos no trato gastrointestinal, hérnias inguinais e as meninges, com potencial formação de cistos aracnoides <sup>24</sup>.

As desordens neurocirúrgicas associadas a DRPAD são os AIs, dissecções arteriais em vasos cervicais e encefálicos, dolicoectasias intracranianas, cistos aracnoides intracranianos, divertículos meníngeos espinhais, fístulas liquóricas espontâneas e hematomas subdurais crônicos <sup>25</sup>.

Em estudos de necropsias, os AI são detectados em aproximadamente 22% dos pacientes com DRPAD, sendo que em muitos destes, a ruptura do aneurisma foi a causa da morte. Entretanto, em pacientes com AI diagnosticado, apenas 2% a 7% apresentam DRPAD concomitante. Investigação clínica de pacientes portadores de DRPAD revela presença de AI assintomático em cerca de 5% a 10%. Já a associação de síndrome aneurismática familiar e DRPAD eleva a prevalência de AI para 10% a 25% dos pacientes acometidos por ambos <sup>23</sup>.

Em comparação com a população de pacientes com AI não portadores de DRPAD, os pacientes com DRPAD apresentam maior chance de ruptura aneurismática precoce além de maior chance para formação de AI “de novo”. Estudo ultrassonográfico renal deve ser realizado para identificação de cistos renais em vigência de suspeita clínica relacionada à DRPAD <sup>23</sup>.

### **1.2.1.2 Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV**

A síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV é potencialmente a doença mais fatal relacionada ao tecido conjuntivo e transmitida por herança genética. A letalidade está relacionada à ruptura aneurismática espontânea, dissecção arterial, formação de aneurismas em artérias de grande ou médio calibres, além de ruptura ou perfuração intestinal, ruptura do útero gravídico e pneumotórax espontâneo <sup>26</sup>.

A síndrome é rara e dificilmente reconhecida antes de uma lesão vascular súbita, porém deve ser reconhecida imediatamente pelo neurocirurgião, no intuito da prevenção de futuras complicações. Algumas características faciais são relevantes para seu diagnóstico tais como olhos expressivos com realce do contraste entre a

esclera e a íris, nariz e lábios finos e ausência dos lóbulos das orelhas. A pele geralmente é muito fina, frágil e com veias subcutâneas visíveis por transparência, além da presença de equimoses e hematomas. As cicatrizes são largas e em alto relevo, com formação de quelóide <sup>26</sup>.

Mutações no cromossomo 2 com expressão do gene COL3A1, que altera a cadeia do colágeno tipo III, é a principal causa da fraqueza na parede arterial dos vasos gerando aneurismas cerebrais com ruptura espontânea precoce, dissecções arteriais e fístulas carótido-cavernosas espontâneas <sup>22</sup>.

Estudos genéticos a partir da biópsia de pele com cultura de fibroblastos devem ser realizados mediante suspeita clínica da síndrome, para confirmação diagnóstica (175).

### **1.2.1.3 Síndrome de Marfan**

A síndrome de Marfan afeta 1 em cada 5.000 ou 10.000 pessoas e é caracterizada por anormalidades osteo-esqueléticas, cardiovasculares, oculares e meningo-espinhais. Insuficiência aórtica e mitral são a causa mais comum de óbito em crianças portadoras desta síndrome, assim como a ruptura aórtica espontânea e dissecção arterial são as causas mais comuns de óbito em adultos <sup>27</sup>.

O fenótipo da síndrome de Marfan é geralmente reconhecida por estatura longilínea, deformidade torácica anterior, estrias cutâneas, descolamento de retina e hiper mobilidade articular. Pneumotórax espontâneo e ectasia dural são alterações potencialmente presentes. Os AIs saculares ou fusiformes, em vasos proximais, de maior calibre, assim como dissecções arteriais e ectasias com alongamento e tortuosidade de artérias cervicais, artérias vertebrais e ramos da artéria carótida externa são também característicos <sup>27</sup>.

Mutações no gene que codifica a proteína Fibrilina-1 (FBN1) é a responsável pelas alterações glicoproteicas em componentes microfibrilares na matriz extracelular gerando uma doença do tecido conjuntivo em todo o corpo, alterando as três camadas das paredes arteriais <sup>22</sup>.

### **1.2.1.4 Neurofibromatose tipo 1**

A neurofibromatose tipo 1 é uma das mais comuns doenças autossômicas dominantes que afetam o sistema nervoso, apresentando uma incidência estimada de 1 em 2500 – 3000 indivíduos. Trata-se de uma doença sistêmica progressiva cujas principais características são as manchas “café-com-leite”, neurofibromas ou nódulos subcutâneos e nódulos de Lisch (manchas hamartomatosas na íris). Além disso, a neurofibromatose tipo 1 aumenta o risco para desenvolvimento de schwannomas (neoplasias benignas originárias das células de Schwann, produtoras da bainha de mielina) em topografia extra-axial, em nervos cranianos ou espinhais, gliomas de nervos ópticos, ectasia dural, feocromocitoma, escoliose e displasia em asa menor do esfenoide <sup>28</sup>.

Doenças vasculares relacionadas à neurofibromatose tipo 1 são pontuadas como AI, estenoses, dissecções arteriais e fístulas arteriovenosas. Os aneurismas podem ser dissecantes, saculares ou fusiformes <sup>28</sup>.

Mutações no cromossomo 17, que expressa o gene NF1, altera a codificação da neurofibromina, uma proteína que interfere em genes supressores tumorais e é responsável pela doença relacionada ao tecido conjuntivo <sup>22</sup>.

### **1.2.2 Aneurismas Intracranianos Familiares:**

A ocorrência familiar de AI é comum, correspondendo a cerca de 10% dos casos, de acordo com os principais estudos epidemiológicos, os quais apontam para existência de aneurismas cerebrais rotos e não rotos em 1 ou mais familiares de primeiro e segundo grau <sup>29</sup>.

Não há um padrão de herança genética típica para a síndrome aneurismática familiar, assim como, até o momento, não há genes específicos relacionados a maior predisposição para formação de AI. Porém, evidências científicas obtidas a partir da análise de *linkage* do DNA de diferentes famílias, mostraram a presença de alguns possíveis candidatos a genes relacionados com a herança familiar. Em metanálise conduzida por Alg et al. (2013) foram identificados três polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados à presença de AIs esporádicos. Essas variantes residiam no loci de polimorfismos comuns relacionados à incidência aumentada de deficiências estruturais e doenças cardiovasculares. Os SNPs estavam localizados no cromossomo 9 do gene *CDKN2B-AS1*, no 8, próximo ao gene regulador de transcrição

SOX17, e no 4, próximo ao gene receptor de endotelina <sup>30</sup>. Outros estudos têm verificado associações com o loci adicional no cromossomo 7, próximo ao *HDAC9*, assim como nas regiões cromossomais 1p34.3–p36.13, 19q13.3, Xp22 e 7q11 <sup>31-34</sup>. Um locus em 7q11, próximo ao gene que codifica elastina, proteína envolvida na preservação da integridade da parede do vaso, se mostrou a evidência mais forte de ligação <sup>11</sup>.

A maioria dos estudos concordam que algumas características clínicas aparecem consistentemente nos aneurismas familiares. Dentre as características pode ser citado a HSA com ocorrência em 5 a 10 anos mais precoce; AI em gêmeos, que geralmente rompem na mesma década em ambos; ruptura de aneurismas intracranianos, em média menores, em comparação com aneurismas rotos na população em geral; maior frequência de aneurismas múltiplos, quando em familiares, do que na população em geral; assim como maior frequência de aneurismas “de novo”; além de maior fatalidade após ruptura aneurismática em pacientes portadores de síndromes familiares do que em pacientes pertencentes à população típica <sup>29</sup>.

Logo, há benefício na investigação ativa de aneurismas em familiares quando dois ou mais familiares de primeiro grau apresentam aneurismas cerebrais não rotos ou rotos, especialmente através de angio RM. Para identificação de aneurismas “de novo”, ou para o seguimento evolutivo de aneurismas tratados, em pacientes com aneurismas familiares, a investigação deve ser realizada, de 6 em 6 meses, por 2 anos e posteriormente de 5 em 5 anos <sup>29</sup>.

### **1.3 Patofisiologia, patogênese e fatores de risco do aneurisma intracraniano**

#### **1.3.1 Patobiologia dos Aneurismas Intracranianos:**

Os aneurismas, quanto à sua forma, são saculares, quando em formato circular ou em forma de cereja, podendo ser multilobulados ou unilobulados e geralmente estão presentes em ramificações arteriais, bifurcações, convexidade das curvaturas arteriais e pontos de maior estresse hemodinâmico. Cerca de 85% a 90% das hemorragias subaracnóideas são proporcionadas por aneurismas saculares rotos. Os aneurismas fusiformes são dilatações arteriais com distorção da parede arterial relacionados a doença aterosclerótica e dissecções, com infiltração de sangue entre

as camadas da parede vascular, mais frequentes no sistema vertebro-basilar e menos relacionados a HSA, com maior predomínio de sintomas isquêmicos <sup>35</sup>.

Há ainda aneurismas micóticos, relacionados com a migração embólica de bactérias e fungos, que geram necrose da parede vascular e aneurismas pós-traumáticos. Ambos podem gerar pseudoaneurismas, representações angiográficas de aneurismas que não apresentam uma camada de parede vascular para contenção do fluxo sanguíneo, existindo nestes casos apenas tecido parenquimal que mimetiza a parede do vaso sanguíneo. O índice de hemorragia encefálica decorrente de pseudoaneurismas é maior que nos AI saculares <sup>36</sup>.

Estudos de necropsias e biópsias baseadas em AI revelam alterações na integridade estrutural da parede aneurismática com mudanças na matriz extracelular, alterações relacionadas a hipertensão arterial, aterosclerose, idade, sexo e fatores genéticos. Os principais achados histopatológicos são apoptose de músculo liso, proteólise e inflamação crônica <sup>35</sup>.

### **1.3.2 Histologia Normal das Artérias Intracranianas**

As artérias encefálicas variam em diâmetro, desde 0.25 mm, em artérias perfurantes, até 3 a 5 mm, em troncos proximais como as artérias carótidas internas e a artéria basilar. A estrutura parietal das artérias intracranianas é semelhante à das artérias do resto do corpo, apresentando 3 camadas distintas, sendo elas a túnica íntima, a túnica média e a túnica adventícia, organizadas respectivamente do lúmen do vaso à porção mais externa <sup>37</sup>.

A íntima é composta por uma camada de tecido endotelial, a qual tem contato direto com o sangue intraluminal e uma camada subendotelial, formada por tecido conjuntivo. A lâmina elástica interna, uma camada de fibras elásticas, separa a túnica íntima da túnica média. A média é formada basicamente por fibras de músculo liso organizadas de forma concêntrica e fibras de colágeno, na qual predomina o colágeno tipo III. O colágeno tipo III pode ser distendido mediante aplicação de tensão, apesar de seu arranjo longitudinal reforçado. A lâmina elástica externa separa as túnicas média e adventícia, típica em artérias de todo o corpo, porém ausentes em artérias intracranianas. A adventícia é formada principalmente por uma rede complexa e entremeada de colágeno tipo I, elastina, fibroblastos, nervos e *vasa vasorum*. A rede compacta de colágeno tipo I é organizada em feixes circunferenciais, mais

internamente, e progressivamente mais longitudinais, em camadas mais externas, em formato de onda, não sendo passíveis de distensão em níveis fisiológicos de pressão arterial <sup>37</sup>.

Uma quantidade substancial de tecido conjuntivo contido na parede arterial é preenchida por matriz extracelular, uma rede complexa e dinâmica de proteínas e proteoglicanos que promovem suporte estrutural à parede do vaso, participando também de atividades biológicas como proliferação, diferenciação e migração celular. Os principais componentes da matriz extracelular são o colágeno, elastina, fibronectina e laminina, dentre outros <sup>37</sup>.

Oitenta a noventa por cento do colágeno arterial é composto por colágenos tipo I e tipo III, os quais garantem força e tensão aos vasos. A elastina é o principal componente das fibras elásticas, representando cerca de 90% destas, enquanto glicoproteínas microfibrilares garantem os demais 10%. A fibronectina é uma glicoproteína multifuncional que promove estabilidade às paredes dos vasos sanguíneos conectando células às fibras de colágeno, favorecendo a ligação de plaquetas e a formação de coágulos após lesão da parede vascular, envolvidas na cicatrização da parede <sup>37</sup>.

Existem descontinuidades ou hiatos na camada muscular lisa da túnica média. Inicialmente, pensava-se que esses hiatos fossem relacionados a fragilidades nas paredes vasculares, porém atualmente é sabido que esses hiatos são ocupados por resistentes tendões e representam intersecções fisiológicas entre dois feixes de músculos lisos <sup>37</sup>.

As paredes de artérias cerebrais possuem estrutura diferente de outras artérias extracranianas, com uma túnica adventícia escassa e baixa proporção de fibras elásticas. Estão imersas em fluido cerebrospinal do espaço subaracnóideo ao invés de tecido conjuntivo <sup>10,38</sup>. Esses fatores estruturais possivelmente as tornam mais susceptíveis à formação de Ais <sup>11</sup>. Na parede de uma artéria cerebral saudável a lâmina interna mantém a elasticidade e a integridade estrutural da parede do vaso em uma bifurcação arterial <sup>11,39</sup>. A degeneração ou o rompimento dessa lâmina, assim como variações anatômicas no círculo arterial de Willis (formado pelas artérias carótida e vertebro-basilar), têm influência na formação do AI <sup>11,38,40,41</sup>.

Em resposta a essa perturbação da lâmina, à subsequente sobrecarga mecânica e a mudanças nas forças de tração, as células de musculatura lisa vascular

(responsáveis pelas funções contráteis da parede do vaso) e os fibroblastos sintetizam colágenos do tipo I e V, que são os principais componentes moleculares dos AIs<sup>35,42</sup>. As células de musculatura lisa vascular podem inicialmente migrar para a túnica íntima em resposta à injúria endotelial. Essa alteração na localização fisiológica e no fenótipo celular (para um tipo sintético) contribuem para o reparo da parede do vaso por meio da síntese de colágeno, resultando em hiperplasia mioíntimal. Esse estresse hemodinâmico na parede dos vasos, quando prolongado, leva à reconstituição e degradação da matriz extracelular, disfunção das células endoteliais e apoptose ou à modulação fenotípica das células musculares lisas em células pró-inflamatórias desdiferenciadas. Uma vez que os mecanismos moleculares não sejam capazes de compensar essa sobrecarga e a injúria mioíntimal, são desencadeadas respostas inflamatórias celulares e humorais (principais responsáveis pela formação do aneurisma)<sup>35,43,44</sup>, e respostas mediadas por citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e metaloproteinases de matriz (MMPs), que promovem o influxo de macrófagos e degradação contínua de fibras de colágeno e elastina<sup>(5,44)11,45</sup>.

### 1.3.3 Histopatologia das Artérias Intracranianas em Pacientes com AI

Paradoxalmente à coordenada organização das fibras e camadas nas paredes arteriais típicas, na parede vascular dos aneurismas há uma desorganização das estruturas com camadas menos distintas. A principal característica histopatológica das paredes aneurismáticas é a ausência ou a descontinuidade da lâmina elástica interna. Outras características incluem o espessamento da túnica íntima, semelhante a uma hiperplasia mio-intimal, desarranjo de fibras musculares, depleção de componentes celulares e irregularidades na superfície endotelial luminal<sup>35</sup>.

Estudos imunohistoquímicos revelam presença de colágeno tipo I e fibronectina por todas as camadas da parede do aneurisma. Há alterações na camada de músculo liso as quais diminuem força e integridade das células musculares, com remodelamento vascular nas paredes aneurismáticas<sup>35</sup>.

Há diferenças histológicas entre aneurismas não rotos e aneurismas rotos. Naqueles, há um espessamento da camada mio-intimal enquanto nestes há maior

escassez celular, paredes mais finas, hialinizadas e com maior quantidade de fibronectina <sup>35</sup>.

Frosen e associados identificaram um padrão tissular nas paredes aneurismáticas com 4 distinções histológicas com diferentes chances de ruptura dos aneurismas <sup>35</sup>.

No tipo 1 há uma camada endotelial preservada e uma camada de musculatura lisa organizada linearmente. Há chance de ruptura de cerca de 42% para esse tipo de aneurisma.

No tipo 2 há espessamento da parede vascular com desorganização da camada muscular e chance de 55% de ruptura destes aneurismas.

No tipo 3 há hiperplasia mio-intimal associada a escassez celular. Há chance de ruptura de 64% para esses tipos de aneurismas.

No tipo 4 há maior escassez celular além de paredes finas e hialinizadas, com chance de ruptura de 100% em aneurismas com esse tipo de parede vascular.

#### **1.3.4 Mecanismos de Degeneração da Parede Aneurismática e Ruptura**

Em artérias normais, a hiperplasia mio-intimal é uma reação fisiológica adaptativa ao estresse hemodinâmico ou a um mecanismo de injúria vascular, resultantes de uma alteração no fenótipo das células de musculatura lisa da túnica média, as quais promovem sua migração e proliferação delineando a lesão endotelial <sup>39</sup>.

A semelhança quanto a hiperplasia mio-intimal existente em aneurismas não rotos sugere que as paredes do aneurisma reagem de maneira similar ao estresse hemodinâmico aumentando a proliferação e a síntese de matriz extracelular <sup>39</sup>.

Sob condições fisiológicas, verifica-se um balanço entre a integridade da parede de uma artéria e o estresse hemodinâmico local. Um AI seria, assim, o resultado de uma disfunção nesse balanço <sup>46</sup>, o que explicaria sua formação nas junções arteriais e nas bifurcações - onde um excesso de estresse hemodinâmico é exercido na parede dos vasos <sup>7</sup>. A disfunção no balanço hemodinâmico é seguida, então, de um processo inflamatório na parede do vaso, que leva ao rompimento da lâmina elástica interna <sup>47,48</sup>.

Um ponto importante na formação do AI é a modulação fenotípica das células de musculatura lisa vascular para células pró-inflamatórias e de remodelação de matriz <sup>49,50</sup>. Essas vias levam à morte celular e à degeneração da parede do vaso, podendo resultar na ruptura do AI <sup>7</sup>.

O processo de formação de um AI está relacionado a fatores hemodinâmicos e também a fatores de risco vasculares, como hipertensão, acúmulo lipídico, aterosclerose e tabagismo, além de predisposição genética <sup>11,51,52</sup>. Esse processo sofre influência da interação entre fatores de risco genéticos e ambientais, podendo um reforçar o outro <sup>53</sup>. Muitos são os fatores de risco que podem aumentar a ocorrência de AIs. Dentre os fatores de risco não-tratáveis estão a idade avançada, o sexo feminino e os fatores genéticos <sup>54</sup>. O consumo de cigarros, álcool e a hipertensão são alguns dos fatores de risco tratáveis também associados a HSAs <sup>14,55,56</sup>. O risco de desenvolver um AI é aparentemente equivalente em diferentes etnias <sup>57</sup>. O aumento nas chances de ocorrência também se mostra associado à má-formação venosa intracraniana, doença falciforme, lúpus eritematoso sistêmico, displasia fibromuscular e coarctação da aorta <sup>54</sup>. A prática de exercícios físicos regulares, por sua vez, pode diminuir esses riscos <sup>53</sup>.

#### **1.3.4.1 Proteólise**

A degradação das proteínas da matriz extracelular na parede dos vasos aórticos é um dos fatores que levam a ruptura dos AIs. Diferentes estudos mostraram que as MMP presentes na matriz são responsáveis pelo processo. As principais MMP envolvidas são a MMP-2 (72 kD colagenase tipo IV) e MMP-9 (92 kD colagenase tipo IV). Ambas apresentam atividade elastase e colagenase e são envolvidas com a formação, crescimento e ruptura dos vasos, sendo que a MMP-9 é a forma predominante <sup>39</sup>.

#### **1.3.4.2 Apoptose**

Raramente uma célula da parede vascular de um vaso normal sofre morte celular programada, ou apoptose. A escassez progressiva de células musculares lisas, na túnica média das paredes vasculares aneurismáticas está relacionada a

apoptose das mesmas. Células apoptóticas são mais encontradas nas regiões do colo e fundo aneurismático, adjacentes ao ponto de ruptura. Os níveis elevados de apoptose resultam da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- $\alpha$  e a C-Jun quinase amino terminal, liberadas por células imunes que infiltram os tecidos aneurismáticos <sup>58</sup>.

### 1.3.4.3 Reações Inflamatórias

A presença de macrófagos, linfócitos T e B, anticorpos e imunoglobulinas, além de proteínas ativadoras do complemento são presentes nas paredes aneurismáticas, especialmente nos rotos, indicando ativação de reação imunológica inata e adaptativa <sup>59</sup>.

O estresse hemodinâmico e inflamação crônica apresentam como consequência alterações típicas em todas as camadas da parede vascular dos AIs. Ocorre descontinuidade e frequentes lesões endoteliais e hiperplasia mio-intimal, na túnica íntima. Fragmentação ou ausência da camada elástica interna, a qual separa as túnicas íntima e média, decorrente de proteólise. Há diminuição da espessura da camada muscular lisa, na túnica média, decorrente de apoptose. Por fim, há degeneração da túnica adventícia com infiltração de macrófagos, fibroblastos, degeneração da elastina e colágeno tipo I, através das MMP-2 e MMP-9 e TNF- $\alpha$  <sup>59</sup>.

A presença de placas ateroscleróticas nas paredes vasculares de alguns aneurismas cerebrais e as características histopatológicas e bioquímicas semelhantes em aneurismas e placas ateroscleróticas sugerem um mecanismo patogênico comum, além de fatores de risco comuns à ambos, tais como o tabagismo e a hipertensão arterial sistêmica <sup>59</sup>.

As lesões ateroscleróticas ativam reações imunológicas adaptativas com infiltração de macrófagos, linfócitos T e B, células “Natural Killers” (NK), anticorpos, imunoglobulinas e ativação do complemento. Os macrófagos induzem apoptose e proteólise das células dos vasos através da liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e MMP-12, MMP-3 e MMP-9 de matriz <sup>59</sup>.

Toda a cascata inflamatória é iniciada a partir de acúmulo de células lipídicas, estresse oxidativo e modificação enzimática. Lipoproteínas de baixa densidade (LDL) liberam radicais livres relacionados ao estresse oxidativo e inflamação crônica nas placas ateroscleróticas. Os níveis séricos de Lipoproteína A são aumentados, um fator

de risco independente para o diagnóstico de aterosclerose, também presentes e aumentados em paciente com AI <sup>59</sup>.

Em conclusão, a formação, o crescimento e a ruptura dos AI estão relacionados ao remodelamento das paredes vasculares dos aneurismas em associação com o aumento da atividade proteolítica, apoptose ou morte celular programada e infiltração de células inflamatórias. A indução desta resposta imunológica em decorrência de fatores adquiridos como tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, gênero feminino predominantemente pós-menopausa e idade aumentada já são explicáveis atualmente. Há necessidade de correlação de fatores genéticos, potencialmente ligados a uma herança familiar, que possam ser correlacionados à esta patofisiologia aneurismática no intuito do melhor diagnóstico e tratamento dos AI, no futuro <sup>59</sup>.

#### **1.4 Fatores de risco para ruptura de aneurismas**

A ruptura é considerada a complicação mais danosa de um AI, resultando em HSA e podendo gerar incapacidade severa e até morte <sup>60</sup>. A incidência de ruptura de AIs é de 9 casos a cada 100 mil por ano <sup>4</sup> Aspectos como localização, tamanho, morfologia, presença de trombos ou múltiplos lobos, e também aqueles relacionados ao paciente, como a idade, histórico médico e histórico familiar de HSA (ou até mesmo do próprio indivíduo) são fatores ligados ao risco de ruptura do AI <sup>54</sup>. Wermer et al. (2007), em metanálise que incluiu 19 estudos e 4.705 pacientes, mostraram que a idade avançada está entre as principais características que aumentam as chances de um AI se romper <sup>61</sup>. O perfil genético é outro aspecto que pode contribuir para a ruptura de um AI e, inclusive, o histórico familiar de HSA representa risco aumentado do mesmo tipo de hemorragia no caso de ruptura de AI <sup>62</sup>.

O crescimento do AI é um forte fator de risco para ruptura. Muitos profissionais recomendam o tratamento de qualquer aneurisma que tenha aumentado em tamanho durante o período de acompanhamento, considerando que os mesmos fatores envolvidos no crescimento do aneurisma (inflamação e degeneração de matriz) podem levar à sua ruptura. Villablanca et al. (2013) verificaram, em um estudo retrospectivo que acompanhou 165 pacientes com 258 aneurismas não-rotos, utilizando angiografia por tomografia computadorizada (TC), que o risco anual de

ruptura em AIs que apresentaram crescimento foi de 2,4% em comparação a 0,2% naqueles que não cresceram. Nesse estudo, 46 dos 258 aneurismas apresentaram crescimento no terceiro ano de acompanhamento (que variou, entre os pacientes, de 0,1 a 8,5 anos), sendo que nenhum deles diminuiu em tamanho no mesmo período <sup>63</sup>.

AIs não-rotos podem permanecer intactos por muito tempo antes de episódios de rápido crescimento, durante os quais se tornam mais propensos à ruptura <sup>63-65</sup>. Muitas coortes descrevem taxas de crescimento de AIs não-rotos em diferentes intervalos <sup>66,67</sup>. Em uma análise de 557 pacientes de três coortes prospectivas, 12% de 734 AIs não-rotos incluídos demonstraram crescimento durante o acompanhamento (de aproximadamente 2,7 anos). Nessa análise o risco de ruptura foi 12 vezes maior em AIs em crescimento do que em estáveis <sup>64</sup>. Backes et al. (2016), em um estudo de metanálise que incluiu dados de 3.990 pacientes com 4.972 AIs não-rotos com o objetivo de identificar fatores de risco para o crescimento de AIs, verificou-se que 9% deles (437) aumentaram durante um acompanhamento médio de 2,8 anos, concluindo ainda que a maioria dos fatores de risco relacionados ao crescimento de um AI está também ligada ao risco de ruptura <sup>68</sup>.

A nível molecular, a estabilidade dos AIs se mostra dependente de um balanço entre o processo de reparo da parede do AI, via *turnover* de colágeno eutrófico/proliferação de células musculares lisas vasculares e regeneração da matriz extracelular, e destruição da parede do AI, causada pelo *turnover* de colágeno distrófico e pela degradação da matriz extracelular <sup>40,69</sup>. A integridade estrutural, entretanto, pode falhar quando eventos destrutivos competem com os construtivos. Os primeiros podem resultar na ruptura de um AI e são mediados por uma disfunção induzida por fluxo aberrante de células endoteliais, formação de trombo, disfunção de células musculares lisas e proteólise ou degradação da matriz extracelular <sup>35,39</sup>. Respostas inflamatórias celulares e humorais na parede do AI, mediadas por TNF, proteína quimiotática de monócitos 1, IL-1 $\beta$ , fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e MMPs são engatilhadas por esses eventos destrutivos <sup>44-46,70-73</sup>. Degradação lisossomal e respostas imunes na parede do AI também são citadas como fatores que facilitam a ruptura <sup>73</sup>.

Muitos estudos vêm investigando a relação entre a inflamação na parede aneurismal e sua estabilidade. A maioria deles fez uso de contraste na ressonância magnética (RM), dentro ou em volta da parede do AI, partindo da hipótese de que o

contraste resalta áreas de inflamação. Em um estudo prospectivo com 108 Als não-rotos, a inflamação da parede do AI, conforme visualizada por RM, estava relacionada ao seu crescimento e ruptura <sup>74</sup>. Outra evidência que fortalece o papel da inflamação na ruptura foi verificada no estudo de caso-controle de Hasan et al. (2011), com 58 casos de pacientes com Als não-rotos utilizando ácido acetilsalicílico (medicação anti-inflamatória), associados a 213 indivíduos controles. Observou-se tendência de proteção para o risco de ruptura conforme a frequência de uso do medicamento pelo paciente. O uso da medicação por mais que três vezes na semana mostrou reduzir as chances de ruptura do AI em comparação a indivíduos que nunca haviam utilizado <sup>75</sup>.

## 1.5 Formas de diagnóstico

Por volta de 50% dos Als só são encontrados após uma HSA <sup>76</sup>. Um possível AI pode ser identificado em imagens de corte transversal, utilizando TC ou Ressonância magnética (RM), entretanto normalmente se utiliza a angiografia (por RM ou TC) para esclarecer sua presença e localização. Devido à ausência de invasividade, a angiografia por RM ou por TC são técnicas utilizadas para fins de triagem. A angiografia por RM é também opção para pacientes que possuem contraindicações ao uso de contraste (gadólíneo), visto não ser necessário para essa técnica. Em pacientes com histórico de cirurgias, entretanto, deve-se ter atenção em relação ao uso da RM, considerando a possível presença de cliques cirúrgicos no paciente <sup>5</sup>.

Dentre as técnicas de neuroimagem utilizadas para detecção de Als está a angiografia por subtração digital. Essa técnica, apesar de ser considerada padrão ouro para o diagnóstico de Als, se mostra invasiva, gerando risco de complicações neurológicas <sup>77,78</sup>. A técnica permite a visualização assistida por computador: são feitas imagens antes e após a aplicação de meio de contraste, subtraindo-se a primeira imagem da segunda e permitindo, assim, que os vasos sejam visualizados <sup>79</sup>. A angiografia por TC, por sua vez, se mostra uma técnica menos invasiva e mais rápida, permitindo a visualização da vasculatura próxima a estruturas ósseas <sup>80,81</sup>. Essa mesma técnica, em 3D, também auxilia na visualização das relações desses Als com o processo clinóide anterior <sup>82</sup>.

Além dessas possibilidades de detecção, AIs também podem ser encontrados conforme crescem e geram compressão de estruturas do sistema nervoso central (SNC) adjacente <sup>83-85</sup>. Tais compressões incluem, por exemplo: aneurismas da ACP ou da artéria basilar, causando paralisia do terceiro nervo craniano; do seio cavernoso, que causam a síndrome do seio cavernoso; da artéria cerebral média, que geram hemiparesia, defeitos de campo ou convulsões; de distribuição basilar, causando compressão do tronco encefálico; e, em casos raros, um êmbolo do saco aneurismático, causando ataque isquêmico transitório ou infarto cerebral devido à embolização distal <sup>54,86</sup>.

## 1.6 Formas de tratamento

Especialistas consideram muitos fatores antes de decidir pelo manejo mais apropriado para um paciente que apresente um AI não-roto. Dentre os fatores que afetam essa decisão estão a expectativa de vida do paciente e o risco de ruptura e complicações de um tratamento preventivo <sup>87,88</sup>. Quando se opta pela não-intervenção, aconselha-se um acompanhamento do paciente para monitorar o crescimento do AI, considerando que aneurismas maiores que 1 milímetro possuem maior risco de ruptura <sup>89</sup>.

Em caso de se optar por tratamento utilizando procedimento cirúrgico, essa escolha deve considerar parâmetros como o tamanho do AI, sua localização e morfologia da parede aneurismática. Duas das intervenções cirúrgicas disponíveis para o tratamento de AIs são a clipagem e a embolização <sup>54</sup>, técnicas que demonstram vantagens em termos de eficiência, conveniência, custo e durabilidade <sup>90</sup>.

Os resultados de um ensaio clínico randomizado realizado por Molyneux et al. (2002), cujo objetivo foi avaliar a segurança e a eficácia da técnica de embolização em comparação à clipagem em AIs passíveis de tratamento por ambas as técnicas, verificou-se que a embolização oferece menor risco que a clipagem após um ano de acompanhamento <sup>91</sup>. Em 2009, os mesmos autores reportaram os resultados de um acompanhamento mais extenso (entre 6 e 14 anos), mostrando que os riscos de sangramento eram maiores quando os pacientes eram submetidos à embolização (em comparação à clipagem) - apesar de outros riscos, como de óbito, serem menores na embolização <sup>92</sup>.

A craniotomia com clipagem, no caso de AIs não-rotos, se mostra eficaz no tratamento permanente do AI. Após o uso dessa técnica, a recorrência de AIs não é usual, a não ser quando possuem tamanho grande ou gigante. Dados cirúrgicos de morbidade e mortalidade são trazidos em metanálises e estudos prospectivos<sup>54</sup>. Na metanálise de Raaymakers et al. (1998), por exemplo, que traz um total de 2.460 pacientes submetidos à clipagem de 61 estudos publicados entre 1966 e 1996, verificou-se uma taxa de morbidade de 10,9% e taxa de mortalidade de 2,6% para AIs<sup>93</sup>. De 2.568 aneurismas clipados nesses estudos, 70,3% estavam localizados na circulação anterior. Dados prospectivos do *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*, relativos a 798 pacientes submetidos à clipagem cirúrgica, revelaram taxa de mortalidade relacionada à cirurgia de 2,3% após 30 dias do procedimento e de 3,8% após um ano em pacientes sem histórico de HSA<sup>12,94</sup>. Os resultados de um estudo de coorte realizado entre 1991 e 1998 mostraram, a partir de 1.917 pacientes, uma taxa combinada de mortalidade e morbidade de 13,7% após 30 dias do procedimento cirúrgico e de 12,6% após um ano (também em pacientes sem histórico de HSA)<sup>94</sup>.

Estudo realizado entre 2001 e 2008 por Brinjikji (2011), envolvendo a clipagem ou embolização de mais de 64 mil AIs não-rotos, mostrou que a porcentagem de AIs tratados com embolização aumentou de 19,8% em 2001 para 63,3% em 2008. Pacientes submetidos à clipagem apresentaram taxa de mortalidade de 1,2% (345 pacientes de um total de 29.918), comparados à taxa de 0,6% (215 pacientes de um total de 34.125) para aqueles submetidos à embolização<sup>95</sup>.

Outros estudos trazem o manejo endovascular como uma opção para o tratamento de AIs. A coorte de Johnson et al. (2001), composta por 2.069 pacientes tratados em virtude de AIs não-rotos, reportou óbitos e desfechos adversos (encaminhamento a hospitais de reabilitação, por exemplo) em 10% dos pacientes tratados com técnicas endovasculares (370), enquanto a porcentagem foi de 25% em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (1.699)<sup>96</sup>. De acordo com Brown e Broderick, em revisão publicada em 2014, não há dados de ensaios clínicos que comparem diretamente a clipagem cirúrgica com a embolização de AIs não-rotos<sup>54</sup>.

## 1.7 Aneurismas oftálmicos e terceiro nervo craniano (nervo oculomotor)

Os aneurismas oftálmicos são definidos como aqueles encontrados no segmento entre o anel dural distal (ADD) e a ACP <sup>101</sup>. Esse segmento, denominado segmento oftálmico, é a porção subaracnóideo mais longa da artéria carótida, a partir da qual geralmente é considerado apenas um ramo nomeado – a artéria oftálmica <sup>102</sup>.

O segmento oftálmico se inicia no anel dural distal e continua até pouco antes da saída da ACP. Esse segmento contém dois ramos arteriais principais – a artéria oftálmica, de origem dorsomedial, e a artéria hipofisária superior (ventromedial). Als da artéria oftálmica geralmente se projetam em uma direção superomedial, enquanto os da artéria hipofisária superior se projetam medialmente <sup>101,103</sup>. Muitos Als desse segmento, entretanto, não possuem relação direta com esse ramo nomeado. Assim, essas lesões são comumente descritas de acordo com sua relação com os *landmarks* anatômicos adjacentes, produzindo nomenclaturas como aneurisma paraoftálmico, supraoftálmico, infraoftálmico, ACI proximal, global, paraclinóideo, supraclinoideo, subquiasmatal, paraquiasmatal, supraquiasmatal, dorsal e ventral <sup>101</sup>. Als do segmento cavernoso da ACI possuem menor risco de ruptura <sup>94</sup>, provavelmente devido à proteção provida pelo processo clinóide anterior e a dura-máter do seio cavernoso <sup>104</sup>.

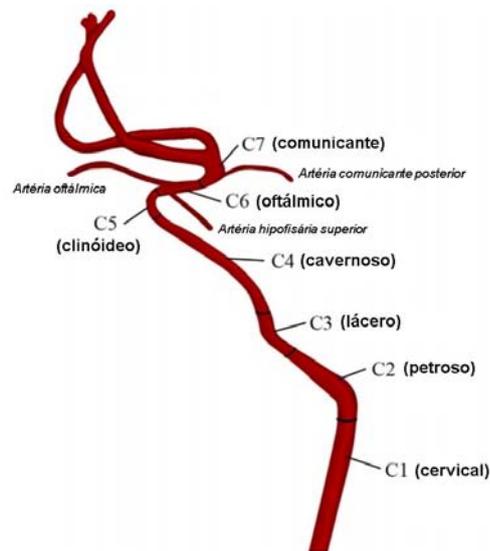
Penetrando o teto do seio cavernoso e cursando ao longo da margem inferomedial do processo clinóide anterior está o nervo oculomotor, também chamado terceiro nervo craniano, que atua na inervação para a pupila e o cristalino, para a pálpebra superior e músculos oculares extrínsecos (reto superior, reto inferior, oblíquo inferior, reto medial) que permitem o rastreamento visual e a fixação do olhar <sup>105</sup>. Esse nervo é separado da margem inferior do processo clinóide anterior pelo anel distal proximal ou membrana carótido-oculomotora <sup>106</sup>. Origina-se a partir do núcleo oculomotor e do núcleo acessório parassimpático (Núcleo de Edinger Westphal). Esse nervo sai do tronco encefálico, próximo à linha média, na base do mesencéfalo, caudal aos corpos mamilares. Passa pelo seio cavernoso e continua pela fissura orbital superior até atingir a órbita do olho. Possui fibras somáticas (voluntárias) e autonômicas (involuntárias). Dentre as funções somáticas do nervo oculomotor estão a elevação da pálpebra superior, por meio da inervação do músculo levantador da pálpebra superior. Além disso, atuam na coordenação dos músculos do olho para rastreamento visual e a fixação do olhar. Dentre as funções autonômicas do nervo oculomotor estão a miose, ou constrição da pupila, que se dá por meio da inervação

do esfíncter da pupila, e a inervação dos músculos ciliares, que se conectam a íris à coroide – a contração desses músculos altera a curvatura do cristalino, permitindo o foco em objetos próximos. Esse nervo pode ser prejudicado no caso de aneurismas, podendo comprometer a visão de forma permanente <sup>105</sup>.

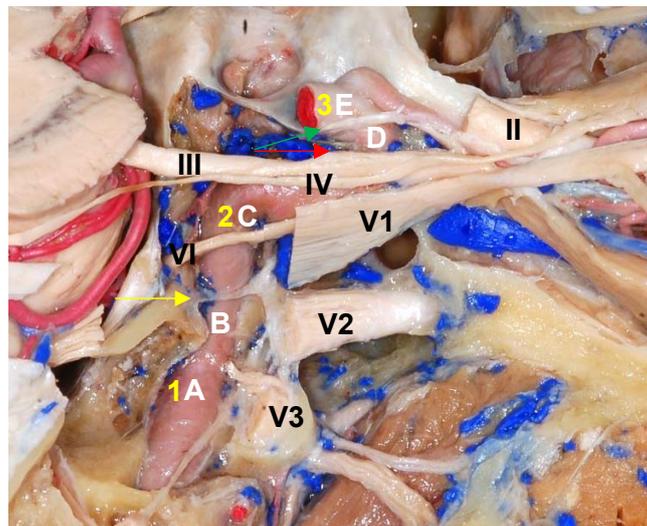
## 1.8 Artéria Carótida Interna e Classificação dos segmentos carotídeos

A vascularização do SNC se dá por dois sistemas arteriais: o carotídeo, originado na ACI, e o vertebral, com origem nas artérias cerebrais. A artéria carótida comum é uma artéria de grande calibre que possui duas diferentes origens, uma em cada lado: surge como ramo direto da aorta no lado esquerdo ou como ramo do tronco subclávio, no lado direito. Na altura da margem superior da cartilagem tireóidea ocorre uma bifurcação, que origina a ACI – que, por sua vez, se dirige ao SNC e à artéria carótida externa, que irá irrigar a face e estruturas da região cervical. A ACI penetra na cavidade craniana pelo canal carotídeo, acompanhada pelo plexo nervoso simpático e por um plexo venoso, e termina inferiormente à substância perfurada anterior, onde origina dois ramos terminais: a artéria cerebral anterior e a artéria cerebral média <sup>107</sup>.

Com base na anatomia da ACI, autores como Alain Bouthillier, Harry R. van Loveren e Albert Rhoton propuseram classificações referentes aos segmentos carotídeos. A classificação original desses segmentos partiu do trabalho de Fischer (1938), indo de C1 a C5, numerada na direção oposta do fluxo sanguíneo <sup>108</sup>. Em 1996, Bouthillier e van Loveren propuseram, a partir da análise de espécimes cadavéricos, a divisão a ACI em 7 segmentos, sendo eles (de proximal para distal): cervical (C1), petroso (C2), lácerico (C3), cavernoso (C4), clinóideo (C5), oftálmico (C6) e comunicante (C7). Essa classificação inclui toda a ACI e sua nomenclatura foi baseada na anatomia da região. A escala numérica utilizada para divisão dos segmentos foi aplicada tendo como base a direção do fluxo sanguíneo (**Figura 2**) <sup>103</sup>. Rhoton, junto a outros autores, dividiu a ACI em 4 segmentos: cervical (C1), petroso (2), cavernoso (C3) e supraclinóideo (C4), sendo o último dividido em segmentos oftálmico, comunicante e coróideo <sup>1,109</sup> (**Figura 3**).



**Figura 2** - Áreas de transição entre os Segmentos da artéria carótida interna de acordo com a classificação de Bouthillier e van Loveren <sup>103</sup>.

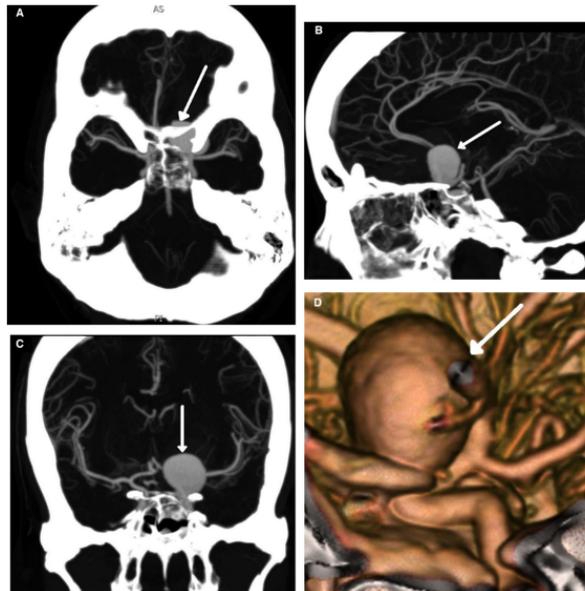


**Figura 3** - Áreas de transição entre os Segmentos da artéria carótida interna de acordo com a classificação de Bouthillier / van Loveren e Rhoton e colaboradores <sup>1,109</sup>. Em letras brancas, representamos a classificação de Bouthillier / van Loveren sendo A: segmento petroso (C2), B: segmento lácero (C3), C: segmento cavernoso (C4), D: segmento clinóideo (C5), E: segmento oftálmico (C6). Representada por números amarelos, apresentamos a classificação de Rhoton, sendo 1: segmento petroso (C2), 2: segmento cavernoso (C3) e 3: segmento supraclinóideo (C4). Os números romanos identificam os nervos cranianos, quais sejam: II – nervo óptico, III – nervo oculomotor, IV – nervo troclear, V1 – segmento oftálmico do nervo trigêmeo, V2 – segmento maxilar do nervo trigêmeo, V3 – segmento mandibular do nervo trigêmeo, VI – nervo abducente. A seta amarela aponta para o

ligamento petrolingual, o qual separa os segmentos carotídeos lácero, inferiormente, e cavernoso, superiormente. A seta vermelha aponta para a membrana carótido-oculomotora (MCOM) ou anel dural proximal (ADP), o qual separa os segmentos carotídeos cavernoso, inferiormente e clinóideo, superiormente. A seta verde aponta para o anel dural distal (ADD) que separa os segmentos carotídeos clinóideo, proximalmente, e oftálmico, distalmente.

## 1.9 Aneurismas paraclinóideos

Aneurismas paraclinóideos são lesões que se originam nos segmentos cavernoso, clinóideo ou oftálmico da ACI, definidos por Bouthillier como segmentos C4, C5 e C6, respectivamente (**Figura 4**)<sup>103</sup>.



**Figura 4** - Imagens de angiografia por tomografia computadorizada (A, axial; B, sagital; C, coronal; D, reconstrução tridimensional) demonstrando aneurisma paraclinóideo grande (setas), surgindo da ACI esquerda distal ao anel dural distal. Adaptado de<sup>110</sup>.

São aneurismas que podem surgir proximalmente ao ADP, entre os anéis durais ou distalmente ao ADD, entre o anel dural distal e a artéria comunicante posterior, podendo ser intra ou extracavernosos. Aneurismas paraclinóideos extracavernosos apresentam risco de HSA e geralmente requerem tratamento cirúrgico ou endovascular, já os aneurismas intracavernosos são localizados completamente abaixo do anel dural proximal ou MCOM não podendo causar HSA e apresentam morbidade menor do que os aneurismas oriundos do espaço intradural<sup>111</sup>.

Aproximadamente de 33% a 59% dos Als paraclinóideos são associados à artéria oftálmica; 27% a 47% são associados à artéria hipofisária superior e entre 14% a 20% não são associados a qualquer ramo arterial. Als paraclinóideos compreendem entre 1,4% a 9,1% de todos os aneurismas rotos <sup>112</sup>.

São considerados incomuns, sendo cerca de de 5% dos AI, podendo chegar a 14% dos Als, em alguns estudos, com prevalência também aumentada em mulheres <sup>113-115</sup>. Esses aneurismas afetam a ACI entre o segmento cavernoso e a origem da artéria comunicante posterior. Dezesseis a 40% dos pacientes com aneurismas paraclinóideos apresentam déficits visuais <sup>116,117</sup>. Grande parte desses aneurismas permanece assintomático ou nunca se rompem <sup>118</sup>, porém, quando isso acontece, podem causar séria morbidade e mortalidade <sup>118-120</sup>. **APÊNDICE 1** – Texto complementar de Anatomia Microcirúrgica.

### **1.10 Formas de tratamento de aneurismas paraclinóideos**

A anatomia complexa da ACI torna complexo o tratamento microcirúrgico dos Als paraclinóideos <sup>121-123</sup>, devido à localização proximal à base do crânio e a relação próxima com o seio cavernoso, o aparato óptico e estruturas neurais vitais, como nervo óptico e nervo oculomotor <sup>123,124</sup>. Als localizados nessa região são fortemente relacionados à artéria oftálmica e ao anel distal; alguns deles, chamados transicionais <sup>125,126</sup>, podem ter uma extensão parcialmente intracavernosa, requerendo uma abordagem cirúrgica ainda mais complexa <sup>101,125-128</sup>. Uma característica peculiar de aneurismas nesta localização é a frequência de aneurismas grandes ou gigantes, o que exige maior acurácia para exclusão microcirúrgica <sup>122</sup>. A fim de planejar a cirurgia mais adequadamente, poucas classificações anátomo-radiológicas têm sido propostas, baseadas na projeção do saco, na posição relativa do processo clinóide anterior e na relação com as artérias oftálmica e hipofisária superior <sup>101,125-128</sup>.

Atualmente os Als paraclinóideos são tratados por meio de intervenções cirúrgicas, endovasculares ou por observação <sup>129</sup>. A intervenção cirúrgica para aneurisma paraclinóideo está bem estabelecida, no entanto, a complexidade anatômica desses aneurismas e suas relações com estruturas ósseas complexas, artérias, e o aparelho óptico os torna um desafio técnico para a maioria dos neurocirurgiões <sup>101</sup>. O tratamento intervencionista, especialmente para Als do segmento oftálmico, é comumente associada à injúria do nervo óptico <sup>130,131</sup>. O

tratamento endovascular pode ser utilizado para esse tipo de AI <sup>132</sup>, com bons resultados clínicos e proteção contra ressangramento em pacientes com AIs rotos. No entanto, este tipo de tratamento não pode ser usado em todos os aneurismas, pois é um procedimento que tem mostrado uma baixa taxa de oclusão aneurismática, com altas taxas de recorrência <sup>133,134</sup>.

Conforme citado em relação a outros tipos de aneurismas, normalmente se utilizam técnicas de clipagem ou embolização, entretanto poucos estudos comparam desfechos de visão entre essas duas modalidades <sup>96,117</sup>. A técnica de clipagem consiste na aplicação de cliques únicos ou múltiplos, sendo tecnicamente mais complexa no aneurisma paraclinóideo, devido a relação íntima com as estruturas anatômicas adjacentes <sup>101,135,136</sup>. Complicações visuais são o déficit mais comum após clipagem microcirúrgica neste tipo de aneurisma, que possivelmente ocorre devido ao calor no canal óptico durante a drillagem do PCA, manipulação do nervo óptico durante a dissecação do aneurisma, isquemia e compressão direta devido a aplicação do clipe e abertura do ADD <sup>123,137,138</sup>. Estudos revelam que as taxas de morbidade visual após a clipagem variam de 0% a 28,5% <sup>123,139-142</sup>.

Ao determinar se os aneurismas devem ser tratados, é importante considerar os riscos e benefícios ao paciente. O tratamento de AIs paraclinóideos não-rotos primordialmente diferem de acordo com sua relação com o seio cavernoso. O risco de ruptura pode ser menor para AIs intracavernosos, que são localizados abaixo da MCOM, comparado aos AIs extracavernosos. Assim, determinar a relação entre o AI e o anel é de suma importância <sup>143</sup>.

### **1.11 Importância da localização exata dos aneurismas paraclinóideos e técnicas existentes**

Para fins de raciocínio diagnóstico e para a seleção da melhor opção de tratamento, é essencial a determinação da localização exata dos AIs <sup>111,128,144-147</sup>. A região paraclinóidea da artéria carótida apresenta uma anatomia complexa quando comparado a outros sítios de origem de aneurismas da circulação anterior <sup>102,146,148,149</sup>.

Dentre as propostas para identificação dessa localização estão, por exemplo, o estabelecimento da correlação entre o processo clinóideo anterior (PCA) e o AI <sup>150</sup>, da relação entre a artéria oftálmica e o colo aneurismático (por meio da angiografia cerebral) <sup>151</sup>, da identificação angiográfica da chamada “cintura carotídea” <sup>152</sup>, da

correlação entre o pilar óptico e o colo aneurismático em estudo angiotomográfico<sup>121,153</sup>, da tentativa de identificação de relações com o anel dural em RM<sup>154-156</sup> e angiografia por TC<sup>157</sup>. No entanto, verifica-se fragilidade nessas propostas, provenientes de estudos com poucos pacientes, baixos níveis de evidência (relatos de caso, por exemplo) e conclusões que levantam a possibilidade de algumas estruturas serem equivocadamente utilizadas como *landmarks*. Hashimoto et al. (2006), por exemplo, ressaltam que a origem da artéria oftálmica, levantada como um *landmark*, pode variar. Além disso, consideram o processo clinóide anterior um *landmark* não confiável, já que sua forma e tamanho também são parâmetros variáveis.<sup>153</sup> Kim et al. (2007) discutem que o *landmark* (nesse caso, o pilar óptico) pode se mostrar promissor, porém pode não ser aplicável para situações e aneurismas específicos, levantando a necessidade de estudos prospectivos<sup>121</sup>.

Na clipagem microcirúrgica dos Als paraclinóideos é importante esclarecer a relação exata entre os anéis durais e o AI no momento de decidir sobre a dissecação e fenestração do anel dural. A anatomia topográfica exata ao redor do AI, entretanto, pode ser difícil de definir utilizando *landmarks* tradicionais<sup>144,145</sup>. Com angiografia por subtração digital, os *landmarks* comumente utilizados para avaliar aneurismas proximais intracranianos da ACI são a origem da artéria oftálmica e o processo clinóide anterior<sup>151</sup>, porém a origem da artéria oftálmica varia consideravelmente<sup>102</sup>. O processo clinóide anterior (PCA) tem sido proposto como um *landmark* para Als extradurais localizados inferiormente a esse processo ósseo<sup>151,158</sup>, porém provê somente estimativas de localização, devido à variabilidade de tamanho e forma do PCA.

É importante determinar a posição do anel dural distal, que é a fronteira anatômica entre as partes intra e extradural da ACI. Essa posição é muito importante ao tratar Als paraclinóideos, sendo um fator que determina a indicação de tratamento. O anel dural distal é uma estrutura difícil de se visualizar em imagens radiológicas. Alguns métodos utilizados para predizer a localização do anel dural são relatados na literatura, porém nenhum deles é simples e preciso. Seoane et al. (1998), por exemplo, trazem, em seu estudo sobre a relação entre o segmento clinóide e o seio cavernoso, que o ligamento falciforme é uma prega dural que se estende acima do nervo óptico, na borda posterior do canal óptico, e é parte da camada dural externa<sup>159</sup>. Esse ligamento pode ser visualizado em imagens radiológicas baseado em suas

características anatômicas. Em operações na região paraclinóide, observou-se que a distância entre esse ligamento e o anel dural distal é relativamente constante. Punt propôs que a origem da artéria oftálmica pode ser usada como um *landmark* para o segmento intradural da ACI<sup>151</sup>— porém a origem da artéria oftálmica é extradural em aproximadamente 8% dos casos<sup>146</sup>.

Com avanços nas técnicas de imagem, tem-se utilizado para avaliação de Als paraclinóides e do anel dural distal a angiografia por TC<sup>110,111,153,160,161</sup> ou a RM<sup>155,162-164</sup>. Lio et al. (2016) relatam que o pilar óptico é um *landmark* eficaz para distinção de Als paraclinóides intra e extradurais em imagens de angiografia por TC. Reportam também que o anel dural distal se localiza 2 mm abaixo da base do pilar em imagens axiais<sup>160</sup>. Thines et al. descreveram um método em cadáveres para visualizar o anel dural distal e os Als paraclinóides. Esses pesquisadores notaram que esse método também foi útil ao avaliar pacientes. Entretanto, as conclusões foram baseadas somente em avaliação de imagens, visto que nenhuma verificação cirúrgica foi realizada<sup>155,163</sup>. Outros pesquisadores avaliaram o anel dural distal usando angiografia por subtração digital, embora esse método seja mais invasivo e menos específico que a angiografia por TC ou angio ressonância magnética<sup>165,166</sup>.

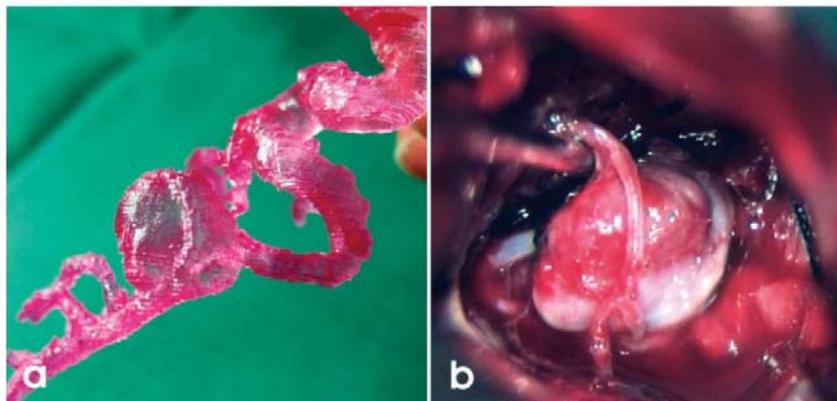
Em contrapartida, após detalhado estudo anatômico neurocirúrgico, utilizando a microdissecação de 20 regiões paraclinóides da ACI em 10 cadáveres, foi constatado que o limite superior do seio cavernoso é de fato determinado pela membrana carótido-oculomotora (MCOM), também chamada de anel dural proximal (ADP)<sup>2,106</sup>, membrana conectiva tênue que envolve o segmento vertical anterior da ACI e forma o verdadeiro teto do seio cavernoso. Estende-se do limite superior do nervo oculomotor à porção lateral da artéria carótida, através do intervalo entre a artéria e o nervo oculomotor, e finalmente até a parede inferior do processo clinóide anterior. Essa membrana separa o conteúdo venoso do seio cavernoso do espaço virtual ocupado pelo processo clinóide anterior. Lateralmente, a membrana carótido-oculomotora é contínua com o revestimento reticular interno que envolve os nervos que correm na parede lateral do seio cavernoso<sup>167</sup>.

Ademais, constatou-se que há uma relação íntima dessa membrana com a intersecção entre a ACI e o III nervo craniano, que a cruza transversalmente em toda sua extensão<sup>2,106</sup>. Portanto, uma vez identificando-se essa intersecção ACI x III nervo craniano, hipoteticamente teremos a delimitação da membrana carótido-oculomotora

e do ADP em toda a extensão carotídea, assim como a distinção exata entre o segmento cavernoso da ACI e seus demais segmentos.

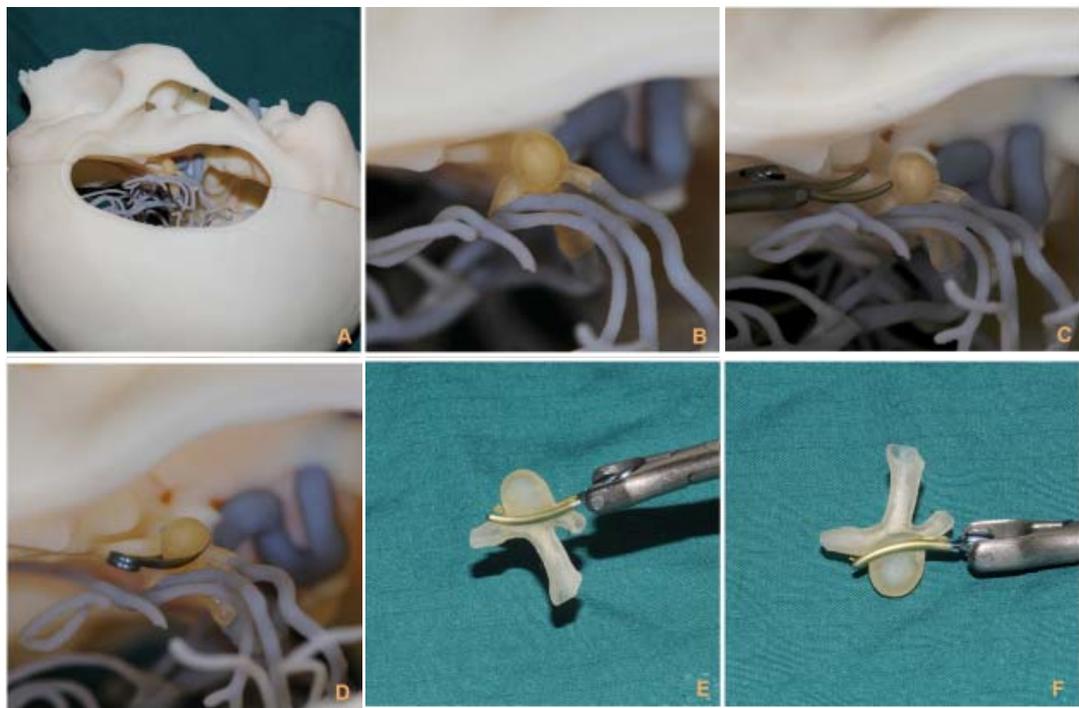
### 1.12 Modelos tridimensionais de aneurismas

Nos últimos anos, os modelos anatômicos tridimensionais (3D) estão se tornando uma nova fronteira em cirurgia para planejamento e simulação base específica individualizada do paciente. Na área da neurocirurgia, é possível reconstruir a estrutura de tecidos intracranianos e órgãos através de angiografia por TC, angiografia por RM e angiografia de subtração digital <sup>168</sup>. Nesse enquadramento, foram criados vários modelos 3D de aneurismas intracranianos, permitindo reproduzir de forma realista a malformação com as estruturas de vascularização circundante, fornecendo informações pré-operatórias importantes para a estratégia de tratamento, assim como treinamento e ensino. Os primeiros biomodelos 3D para aneurismas intracranianos foram criados por D'Urso et al. (1999) e a partir de então, Wurm et al. (2004) melhoraram essa técnica <sup>169,170</sup>. Em 2004 fabricaram modelos de aneurismas cerebrais rígidos através da impressão 3D que foram úteis para estabelecer uma melhor compreensão da anatomia cerebrovascular, bem como a configuração, orientação e dimensão dos aneurismas (**Figura 5**).



**Figura 5** - Modelos de aneurismas cerebrais rígidos através da impressão 3D. (A) Fotografia do biomodelo demonstrando a forma 3D do aneurisma e artérias adjacentes em comparação com (B) lesão real mostrada no vídeo intraoperatório. Adaptado de Wurm et al., 2004 <sup>170</sup>.

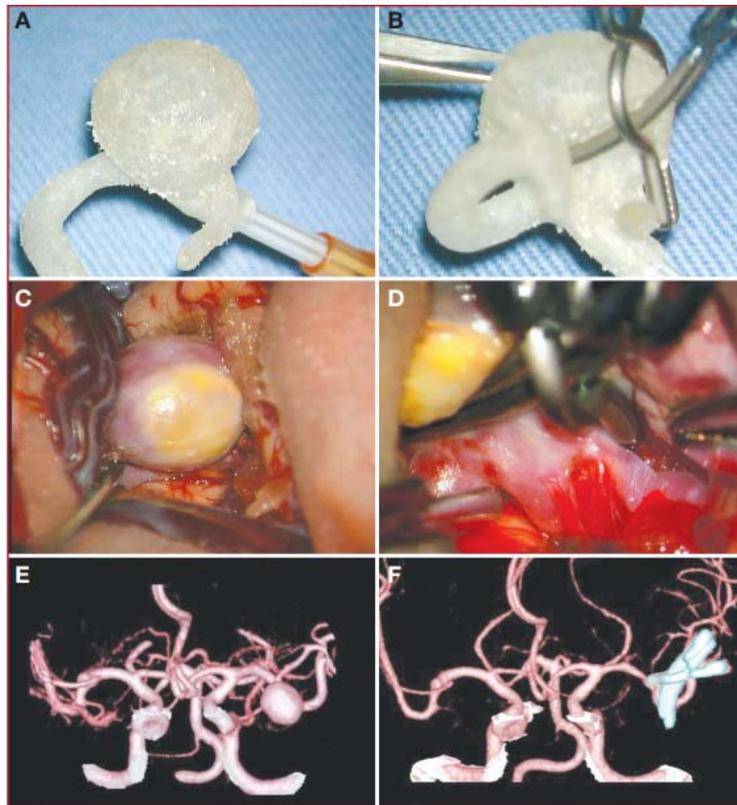
Estes modelos foram aplicados para diagnóstico, planejamento cirúrgico, simulação, treinamento de neurocirurgiões e para informar os pacientes, porém os modelos mostraram-se menos benéficos para exercícios de recorte e dissecação devido à natureza rígida do material usado para impressão 3D. Por essa razão, Wurm et al. (2011) mais tarde, imprimiram em 3D um modelo flexível de aneurisma, permitindo assim a utilização deste modelo como peça substituível para vários exercícios de recorte em simulação microcirúrgica devido à sua natureza flexível <sup>171</sup>. O modelo pode ajudar os neurocirurgiões e os residentes a aprimorar suas habilidades na abordagem de recorte, seleção e colocação de cliques (**Figura 6**).



**Figura 6** - Impressão em 3D um modelo flexível de aneurisma. (A, B) Simulação microcirúrgica na visão do cirurgião pode ser realizada para fins educacionais e de avaliação. (C) Uma vez que o clipe é escolhido, ele pode ser inspecionado por perigos imediatos. (D) O clipe inicial e sua posição depois podem ser modificados quando a inspeção da montagem do clipe revele aneurismas remanescentes não apreciados ou estenose de vasos progenitores. (E -F) plenitude de obliteração do aneurisma e do estado dos vasos progenitores que podem ser inadvertidamente incluídos nas lâminas do clipe podem ser avaliados examinando-se o complexo do aneurisma de qualquer perspectiva. Estenose inadvertida de artérias progenitoras ou oclusão incompleta do aneurisma no local oposto (F) podem ser verificados no final do procedimento. Adaptado de Wurm et al. 2011 <sup>171</sup>.

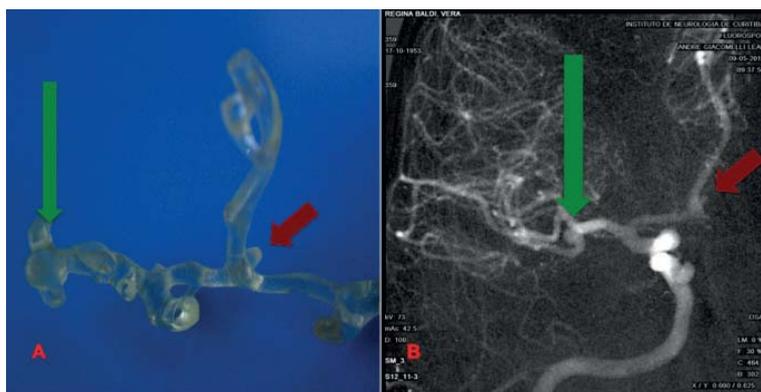
Muitos outros estudos publicados mostraram a precisão e a utilidade inquestionáveis dos biomodelos 3D para planejamento cirúrgico e treinamento:

Kimura et al. (2009) desenvolveram um modelo 3D de aneurisma cerebral oco onde vários tipos de cliques de aneurismas foram aplicados sob o microscópio operativo para otimizar a colocação do clipe (**Figura 7**)<sup>172</sup>.



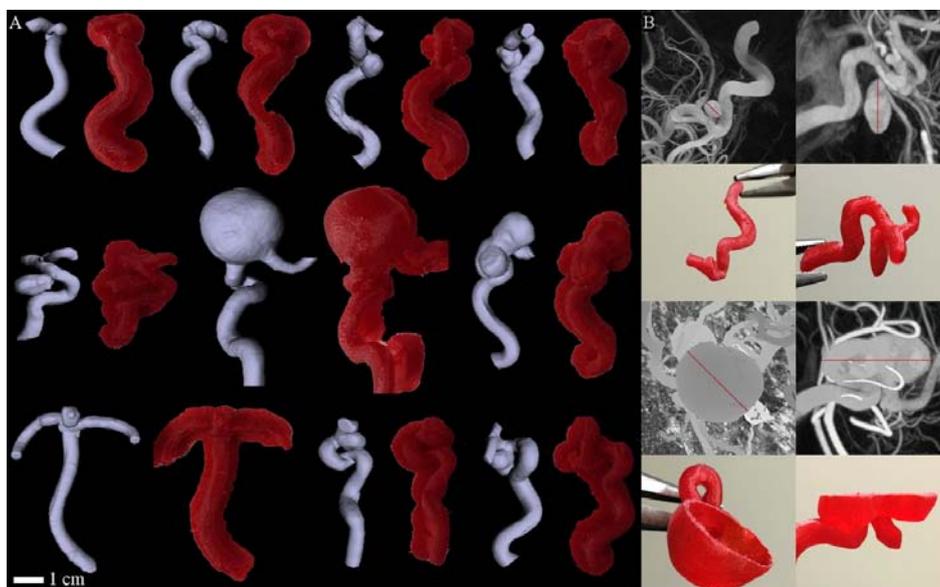
**Figura 7** - Biomodelos 3D para planejamento cirúrgico e treinamento. (A) Aneurisma de bifurcação cerebral média esquerda em uma suposta visão cirúrgica. (B) Clipe ideal com um clipe ligeiramente curvo combinado com um clipe fenestrado. (C) Visão operativa real após dissecação. (D) Visão ampliada da bifurcação após o clipe. A configuração é a mesma que na simulação pré-operatória, mas foram necessários 2 cliques paralelos para pressão de fechamento suficiente. (E) Angiografia por tomografia computadorizada tridimensional pré-operatório, mostrando um grande aneurisma da artéria cerebral média esquerda. (F) Angiografia por tomografia computadorizada pós-operatório, confirmando obliteração satisfatória do aneurisma. Adaptado de Kimura et al. 2009 <sup>172</sup>.

Erbano et al. (2013) criaram modelos de aneurismas intracranianos 3D que replicaram a localização exata, o tamanho e a forma, que eram idênticos aos medidos pela angiografia de subtração digital (**Figura 8**). Concluiu-se que esses modelos podem facilitar a seleção de procedimentos e ferramentas cirúrgicas (como clipagem de aneurismas), proporcionando melhor planejamento operacional para os aneurismas intracranianos <sup>173</sup>.



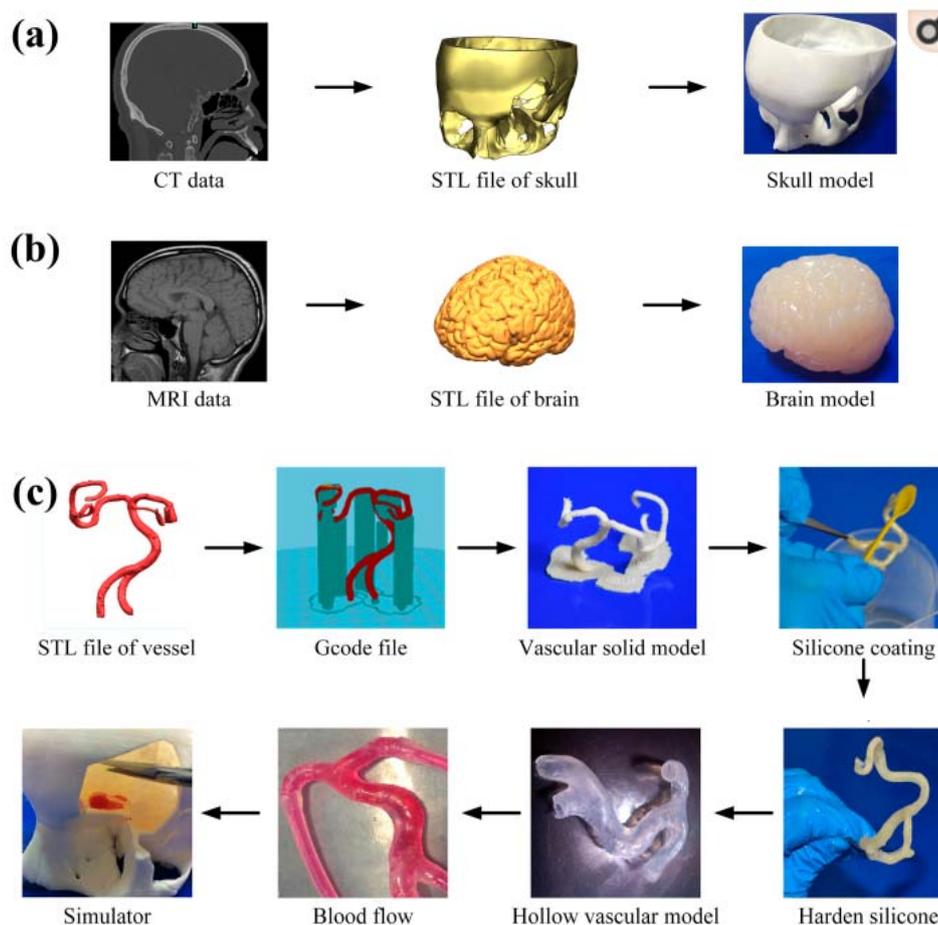
**Figura 8** - Modelo de aneurisma intracraniano 3D que replicaram a localização exata. **(A)** Modelo contendo dois aneurismas intracranianos, um na artéria cerebral média direita (seta verde) e outro na artéria comunicante anterior (seta vermelha). **(B)** Angiografia de subtração digital cerebral do mesmo paciente (B). Adaptado de Erbano et al. 2013 <sup>173</sup>.

Anderson et al. (2016) desenvolveram modelos de aneurismas intracranianos ocós impressos em 3D **(Figura 9)** e conseguiram replicar com precisão a anatomia dos aneurismas dos pacientes em uma imagem de angiografia por subtração digital <sup>174</sup>.



**Figura 9** - Modelo de aneurisma intracraniano ocó impressos em 3D. **(A)** reconstruções de superfície e réplicas correspondentes para 10 aneurismas. **(B)** Quatro projeções representativas de intensidade máxima de imagens de angiografia de subtração digital, com o diâmetro do aneurisma destacado em vermelho, e réplicas correspondentes que foram abertas para a medição do diâmetro do aneurisma das réplicas. Adaptado de Anderson et al. (2016) <sup>174</sup>.

Liu et al. (2017) desenvolveram através da impressora 3D um simulador de aneurisma cerebral, que consistia em um modelo de crânio, cérebro e um modelo vascular com protuberâncias de dilatação em forma de bolha (**Figura 10**). O simulador projetado (incluindo crânio, cérebro e modelo vascular) reproduziu o campo de visão e o espaço de trabalho na cirurgia de aneurisma, apresentando grande potencial na aplicação educacional, avaliação médica e planejamento cirúrgico. O simulador permitiu a criação de cenários médicos dinâmicos sem a necessidade de se preocupar com o atendimento ao paciente <sup>175</sup>.



**Figura 10** - Simulador de aneurisma cerebral. ( **A** ) Fabricação de um modelo de crânio por impressão 3D; ( **B** ) Fabricação de um modelo cerebral por impressão 3D e técnicas de fundição de silicone; ( **C** ) Fabricação de um modelo vascular com protuberâncias de dilatação semelhantes a bolhas por impressão 3D e técnicas de revestimento <sup>175</sup>.

Wang et al. (2018) desenvolveu modelos de simulação de aneurisma intracraniano incluindo geometria de vasos parentais, bem como ramos vasculares

através da tecnologia de impressão 3D. O estudo incluiu 13 pacientes que sofriam de aneurismas intracranianos confirmados por angiografia digital de subtração (DSA). Os dados da imagem 3D-DSA foram extraídos, as imagens foram reconstruídas, e os modelos de simulação da árvore vascular oca foram impressos usando dispositivos 3D. Este modelo de simulação impresso em 3D baseado na angiografia digital de subtração, revelaram perfeitamente o aneurisma alvo e ajudaram os neurocirurgiões a selecionar a estratégia terapêutica apropriada. Como uma ferramenta educacional, o modelo 3D de simulação vascular de aneurisma apresentou uma grande utilidade para o treinamento de residentes em neurocirurgia e treinamento de padronização <sup>176</sup>.

Scerrati et al. (2019) produziram modelos 3D de aneurisma cerebral através de duas impressoras diferentes, uma impressora de modelagem por deposição fundida e a outra impressora de estereolitografia. O estudo envolveu 5 pacientes com aneurismas cerebrais, e os dados de cada aneurisma foram elaborados por um freeware de código aberto para a obtenção dos moldes CAD. No geral os modelos foram confiáveis, economicamente acessíveis e de produção rápida <sup>177</sup>.

Em relação ao aneurisma paraclinóide, Scerbak et al. (2020) usando angiografia por TC tridimensional, desenvolveu um método diagnóstico baseado na anatomia óssea que localiza com precisão o anel dural distal para determinar a posição dos aneurismas paraclinóides, como intradural, extradural ou transicional. O método classificou facilmente as posições dos aneurismas que foram posteriormente confirmadas no intraoperatório ou RM, demonstrando alta acurácia em todos os casos cirúrgicos, mesmo no grupo de aneurisma de parede posterior da ACI, que é a entidade anatômica mais desafiadora. A única localização anatômica que não foi avaliada nesta cirurgia foi aneurisma de parede medial, que se recomenda a realização de ressonância magnética para excluir a existência de caverna carotídea <sup>178</sup>.

Assim, considerando a inconsistência e fragilidade das informações constantes na literatura científica, e a complexidade anatômica do segmento paraclinóide, verifica-se a necessidade do estabelecimento de novos *landmarks* para que se possa determinar a exata localização de um AI paraclinóide. A determinação da exata localização destes aneurismas pode alterar significativamente a conduta médica dando novos rumos à neurocirurgia vascular, já que, uma vez verificada a localização

precisa de um AI paraclínico, procedimentos neurocirúrgicos ou endovasculares invasivos e desnecessários podem ser evitados.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 Objetivo geral

Esse projeto teve como objetivo analisar a correlação entre o terceiro nervo craniano ou nervo oculomotor (NO) e a Artéria Carótida Interna (ACI), assumindo sua intersecção, visualizada em estudos de ressonância magnética (RM) em 3T, biomodelos tridimensionais (3D) e por microcirurgia, como um novo landmark anatômico-radiológico que demarca o limite superior do segmento cavernoso da ACI, utilizado para exata localização de um aneurisma cerebral paraclinóideo.

### 2.2 Objetivos específicos

Identificar e documentar a relação entre o cruzamento (intersecção) do terceiro nervo craniano e a Artéria Carótida Interna (ACI), correlacionando-a à membrana carótido-oculomotora, à delimitação do limite superior do seio cavernoso, aos anéis durais proximal e distal e aos segmentos da ACI, por meio da dissecação microcirúrgica de 10 espécimes anatômicos, com 20 seios cavernosos;

Identificar, por meio de estudo radiológico (ressonância magnética do encéfalo em 3 Tesla), a intersecção entre o terceiro nervo craniano e a ACI;

Avaliar a intersecção entre o nervo oculomotor e a ACI como *landmark* anatômico-radiológico para a exata distinção radiológica entre os segmentos cavernoso e clinóideo da ACI;

Correlacionar o novo *landmark* anatômico-radiológico aos aneurismas paraclinóideos;

Determinar a exata localização dos aneurismas paraclinóideos quanto ao segmento carotídeo no qual estão contidos, distinguindo-os em intracavernosos ou não, por meio de análise radiológica (ressonância magnética do encéfalo em 3 Tesla);

Determinar a precisão radiológica através da impressão 3D para exata localização do aneurisma paraclinóideos;

Comprovar a localização do aneurisma de pacientes submetidos ao tratamento microcirúrgico vascular intracraniano por clipagem e relacionar com os achados radiológicos por RM e impressão 3D;

Discutir a relevância da exata localização dos aneurismas paraclinóideos para o raciocínio diagnóstico e correta decisão terapêutica.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Delineamento do estudo

Este estudo foi realizado em quatro etapas: etapa anatômica, etapa radiológica, etapa de confirmação da precisão radiológica através da impressão 3D e da etapa cirúrgica.

A etapa anatômica *ex vivo*, envolveu a dissecação de 10 espécimes cadavéricos, no total de 20 hemisférios cerebrais, 20 seios cavernosos, realizadas no Laboratório de Técnicas Neuromicrocirúrgicas da Disciplina de Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP). Todas as disseções foram realizadas pelo autor principal. O objetivo foi dissecação a artéria carótida interna em sua topografia clinóidea, comparando-a em suas relações com o terceiro nervo craniano e as membranas carótido-oculomotora (MCOM) e anel dural distal (ADD). Esse procedimento foi realizado com tempo médio estimado de 30 (trinta) minutos. O procedimento não agregou qualquer dano à face ou prejuízo estético ao espécime anatômico.

A etapa radiológica foi uma etapa observacional e retrospectiva, que envolveu a análise de ressonâncias magnéticas em 3T (RM) e angiografia por RM 3T por meio da análise de prontuários e imagens médicas constante no sistema de arquivos do SAME (Hospital São Paulo) e do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – BP Paulista / BP Mirante. Foram estudados 34 pacientes, retrospectivamente, nos quais havia sido realizado estudos de ressonância magnética e angiografia por RM em 3 Tesla. Analisamos os arquivos de imagens com objetivo de realizarmos a exata identificação do trajeto do terceiro nervo craniano ao cruzar lateralmente com a ACI, em toda sua extensão, correlacionando essa intersecção ao aneurisma paraclinóideo em estudo para sua precisa localização anatômica. Os resultados radiológicos foram então avaliados e classificados, de forma cega e independentemente, por dois neuroradiologistas.

A etapa de confecção e confirmação da precisão radiológica por biomodelos 3D envolveu a confecção e análise de biomodelos 3D dos 42 aneurismas dos 34 pacientes incluídos na etapa anterior. A impressão 3D foi realizada através das imagens adquiridas de distintas sequências da RM e Angio RM 3 Tesla de cada

aneurisma e da fusão das mesmas, obtida a partir da sequência específica adequada para confecção de cada estrutura anatômica. Uma linha entre o bordo superior do III nervo craniano, lateralmente, até a ACI, medialmente, foi traçada e utilizada como parâmetro em comparação ao colo aneurismático. O colo aneurismático então é avaliado e classificado como inferior, transicional ou superior ao bordo superior do nervo oculomotor em sua intersecção com a ACI. Cada biomodelo foi segmentado com software BrainLab Elements e a modelagem do modelo 3D foi realizada pelo software Mimics da Materialise. Os biomodelos foram avaliados e classificados pelo autor principal. Uma avaliação de compatibilidade foi realizada com a classificação radiológica.

A etapa cirúrgica foi uma etapa observacional e retrospectiva, na qual foram coletados vídeos neurocirúrgicos de pacientes com aneurismas intracranianos paraclinóideos, submetidos ao tratamento microcirúrgico vascular intracraniano por clipagem, para confirmação das hipóteses anatômica e radiológica e correlação com os achados obtidos da impressão 3D do biomodelo.

Fluxograma do estudo é indicado abaixo (**Figura 11**). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), conforme parecer nº 1075/2018 (**APÊNDICE 2 – Parecer Consubstanciado de Aprovação Ética**).

**PROBLEMA: Até o momento, apenas a exploração neurocirúrgica pode confirmar com precisão a topografia intracavernosa ou extracavernosa de um AI paraclínico.**

**Etapa anatômica**

10 espécimes cadavéricos

20 hemisférios

Análises do cavo carotídeo, artéria oftálmica, seio cavernoso, colar carotídeo e medida das distâncias entre os anéis durais proximal e distal nas paredes superior e inferior da ACI, e medida da distância entre o nervo oculomotor e a ACI, em toda a extensão da intersecção entre estas estruturas anatômicas.

**HIPÓTESE ANATÔMICA A SER CONFIRMADA:**  
Análises e medidas realizadas em espécimes cadavéricos podem estabelecer um padrão de localização de um aneurisma cerebral e trazer segurança para indicar a cirurgia nos casos de aneurismas em topografia de artéria carótida interna extracavernosa, com potencial real para hemorragia subaracnóideia, e descartar o tratamento cirúrgico para aneurisma intracraniano localizado proximalmente ao anel dural proximal.

Confirmação da hipótese anatômica e classificação de um AI paraclínico baseado no processamento das imagens de TC, RM, Angio RM 3 Tesla e biomodelo tridimensional a partir da impressão 3D

Estudo observacional e retrospectivo com coleta de

34 pacientes portadores de aneurismas cerebrais em topografia de artéria carótida interna

20 pacientes indicados a microcirurgia vascular intracraniana para clipagem de aneurisma cerebral

42 aneurismas

23 aneurismas

**Etapa radiológica**

**Etapa de impressão de biomodelos 3D**

**Etapa cirúrgica (análise de dados)**

**Figura 11** - Fluxograma do estudo indicando as etapas realizadas: etapa anatômica, etapa radiológica, etapa de impressão de biomodelos 3D e etapa cirúrgica.

### **3.2 Participante de pesquisa**

Para os objetivos referente a etapa anatômica deste estudo foram utilizados 10 (dez) espécimes cadavéricos, totalizando 20 (vinte) hemisférios cerebrais (etapa anatômica), além de prontuários e imagens médicas (ressonâncias magnéticas / vídeos neurocirúrgicos) de 34 pacientes, impressão de biomodelos 3D de 42 aneurismas dos 34 pacientes e análise de 23 aneurismas de 20 pacientes submetidos a microcirurgia.

Para os objetivos referente as etapas radiológicas, biomodelo 3D e confirmação de dados cirúrgicos foram selecionados os prontuários médicos de 34 (trinta e quatro) pacientes portadores de aneurismas cerebrais em topografia de artéria carótida interna paraclinóidea que foram tratados ou acompanhados no Setor de Neurocirurgia Vascular da Disciplina de Neurocirurgia, no Hospital São Paulo (EPM – UNIFESP) e no serviço de neurocirurgia do Hospital BP Paulista / BP Mirante. Foram considerados elegíveis pacientes adultos de ambos os sexos que atenderam a todos os critérios de inclusão e exclusão.

#### **3.2.1 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, que tenham sido tratados ou acompanhados no Setor de Neurocirurgia Vascular da Disciplina de Neurocirurgia, no Hospital São Paulo (EPM – UNIFESP) e no serviço de neurocirurgia do Hospital BP Paulista / BP Mirante, portadores de aneurismas intracranianos em topografia de artéria carótida interna paraclinóidea (localizados supostamente nos segmentos cavernoso distal, segmento clinóideo, cavo carotídeo e oftálmico) pacientes com aneurismas rotos ou não rotos e sem contra-indicação prévia à realização de RM e angioressonância com campo magnético de 3 tesla. Todos os pacientes foram submetidos a exames de função renal com dosagem sanguínea de ureia e creatinina.

Os critérios de inclusão para os pacientes que foram submetidos ao tratamento microcirúrgico intravascular para clipagem dos aneurismas intracranianos foram a existência de um ou múltiplos aneurismas intracranianos, os quais, por unanimidade, entre os neurocirurgiões, neurologistas e neurorradiologistas, foram julgados como propensos ao tratamento microcirúrgico, assim como os pacientes que tenham expressamente aceitado o tratamento dos seus AI através da microcirurgia.

Um único paciente com AI classificado como intracavernoso ou inferior ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI foi submetido à microcirurgia com inspeção e confirmação deste aneurisma como intracavernoso. Neste caso, o paciente foi submetido a neurocirurgia uma vez que possuía uma lesão expansiva em assoalho da fossa média ipsilateral ao AI, sendo este um meningioma com invasão do seio cavernoso.

### **3.2.2 Critérios de Exclusão**

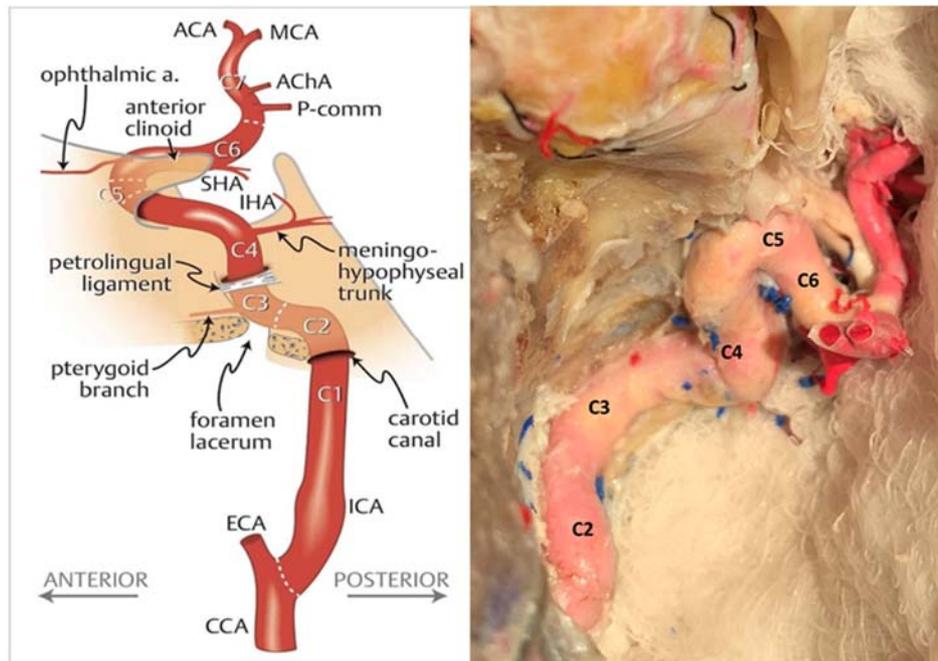
Os critérios de exclusão foram alergia ou impossibilidade a receber o contraste Gadolínico, pacientes com uso de próteses metálicas, com alteração da função renal não-dialíticas, pacientes que se recusaram a participar do estudo, pacientes cujos estudos por RM foram incompletos quanto ao protocolo exigido pelos radiologistas, pacientes cuja análise técnica digital após a segmentação da RM nos softwares demonstrou erro ou baixa qualidade de imagens. Não houve critério de exclusão relacionado à idade ou maior número de aneurismas no mesmo paciente.

## **3.3 Procedimentos**

### **3.3.1 Etapa anatômica**

Foram utilizados 10 espécimes de cadáver fresco, injetados, com a cabeça fixa por fixador craniano em três pontos. As dissecções foram realizadas em bancadas anatômicas. O posicionamento das cabeças foi realizado proporcionando elevação e uma rotação de cerca de 15°. Não houve extensão da cabeça, de modo que a eminência malar foi posicionada ao mesmo nível do rebordo orbitário. A marcação da pele foi realizada com caneta marcadora azul, própria para pele.

O objetivo das dissecações foi expor a ACI na abrangência dos segmentos determinados paraclinóideos, sendo estes os segmentos: cavernoso (C4), clinóideo (C5) e oftálmico (C6), associados à dissecação dos anéis durais proximal e distal e suas relações com o III nervo craniano e o seio cavernoso (**Figura 12**).



**Figura 12** – Estrutura anatômica da artéria carótida interna (ACI), com evidência nos segmentos: petroso(C2), lácer (C3), cavernosos (C4), clinóideo (C5), oftálmico (C6), anéis durais proximal e distal, III nervo craniano e seio cavernoso. Pela classificação de Bouthillier e van Loveren. À esquerda, desenho esquemático e à direita uma peça obtida através da dissecação anatômica.

O procedimento foi iniciado com uma incisão fronto-temporal com dissecação da camada subcutânea, exposição da artéria temporal superficial e deslocamento frontal anterior da mesma após secção de seu ramo parietal. A exposição da musculatura temporal e secção posterior da mesma, em deslocamento frontal anterior, foi realizada com técnicas de *flap* musculocutâneo.

A craniotomia pterional foi realizada com trepanação inicial sobre o *keyhole* na região do ptério, utilizando uma broca de 60 mm cortante. Após preparo da dura-máter em ponto de trepanação, com utilização de fresa para craniotomia, foi realizado o corte fronto-temporo-parietal.

Em seguida, foi realizada uma drillagem da asa menor do osso esfenóide e teto orbitário. A incisão dural foi realizada na forma de “C” posterior e então a dura-máter foi vertida anteriormente, reparada com fios de nylon ou prolene 4.0.

Com o auxílio de microscópio neurocirúrgico Leica M320 TC12, fixo às bancadas, foi realizada a microdissecação da fissura silviana com cisternostomia silviana, carotídea e quiasmática.

Durante a dissecação microanatômica, foi realizado o procedimento de neurocirurgia por craniotomia pterional e acesso transilviano, expondo estruturas fundamentais como as porções da ACI supraclinóidea, comunicante, coróidea e de bifurcação; as artérias cerebral média e cerebral anterior; os nervos óptico ipsilateral, quiasma óptico, oculomotor ipsilateral e olfatório ipsilateral; e estruturas ósseas intracranianas tais como o processo clinóide anterior (PCA), plano esfenoidal, teto do canal óptico e processo clinóideo posterior (PCP).

Uma vez expostas as estruturas anatômicas supracitadas, foi realizada uma clinoidectomia anterior. Primeiramente, utilizando uma lâmina de bisturi número 11, foi realizada a incisão dural arciforme sobre o plano esfenoidal, iniciando na incisura interquiasmática medialmente, seguindo pelo teto do canal óptico e terminando lateralmente na superfície lateral do PCA, junto a asa menor do osso esfenóide. Posteriormente, com auxílio de um micro dissector de Rothon número 03, foi realizada a separação da dura-máter sobre o PCA. Com auxílio da pinça Waugh (tipo “relojeiro”) e microtesoura reta, foi realizado o corte e a ressecção da dura-máter.

A drillagem anatômica do PCA foi realizada com auxílio do drill Midas Rex com broca 10BA20D. Foi realizada uma incisão dural, iniciando medialmente ao nervo óptico e separando o PCA de sua aderência óssea medial, o plano esfenoidal e em seguida, com utilização de fresa, foi realizado o corte sobre o nervo óptico, o teto do canal óptico. O PCA foi então separado de sua aderência óssea lateral, a asa menor do esfenóide, com utilização de fresa. Por fim, utilizando a mesma técnica anterior, foi realizado o corte no pilar óptico, separando o PCA de sua aderência óssea inferior. Deste modo, o PCA foi ressecado em bloco após separação de suas 3 aderências ósseas e suas aderências durais, com auxílio de um microdissector de Rothon número 03.

Após a clinoidectomia anterior, com auxílio da lâmina de bisturi número 11 e pinça Waugh, foi realizada a incisão da bainha do nervo óptico lateralmente e paralelamente ao nervo em questão, e a ressecção do ligamento falciforme sobre o nervo óptico, permitindo a mobilização superior e lateral do nervo óptico minimizando a lesão deste nervo.

Com auxílio da microtesoura reta em baioneta e pinça relojoeiro, foi realizada a abertura do anel dural distal cortando-o perpendicularmente à ACI, a qual o anel dural distal está firmemente aderido em suas paredes lateral, inferior e superior. A abertura do anel dural distal permite a comunicação dos segmentos clinóideo e supraclinóideo da ACI, assim como a mobilização lateral e inferior da ACI, minimizando a possibilidade de lesão vascular e aumentando o espaço óptico-carotídeo, facilitando assim a visualização e manipulação de aneurismas no segmento clinóideo e no cavo carotídeo.

Por fim, foi realizada a análise da membrana carótida-oculomotora, em íntima relação com a artéria carótida interna e o nervo oculomotor dos 10 espécimes dissecados, totalizando 20 hemisférios cerebrais analisados. Foram analisadas e mensuradas as distâncias entre os anéis durais proximal e distal, medidas nas paredes superior e inferior da ACI, e entre o nervo oculomotor e a ACI, em toda a extensão da intersecção entre estas estruturas anatômicas. Também foi realizada a análise e da presença ou ausência do cavo carotídeo, assim como as características da artéria oftálmica, seio cavernoso e colar carotídeo.

Nesta etapa, foi enfatizada nas dissecções, a intersecção existente entre a ACI e o III nervo craniano (IIINC), que cruza lateralmente toda o diâmetro da circunferência desta artéria e que, em sua íntima relação com a mesma, tem como correspondente a membrana carótida-oculomotora.

### **3.3.2 Etapa radiológica**

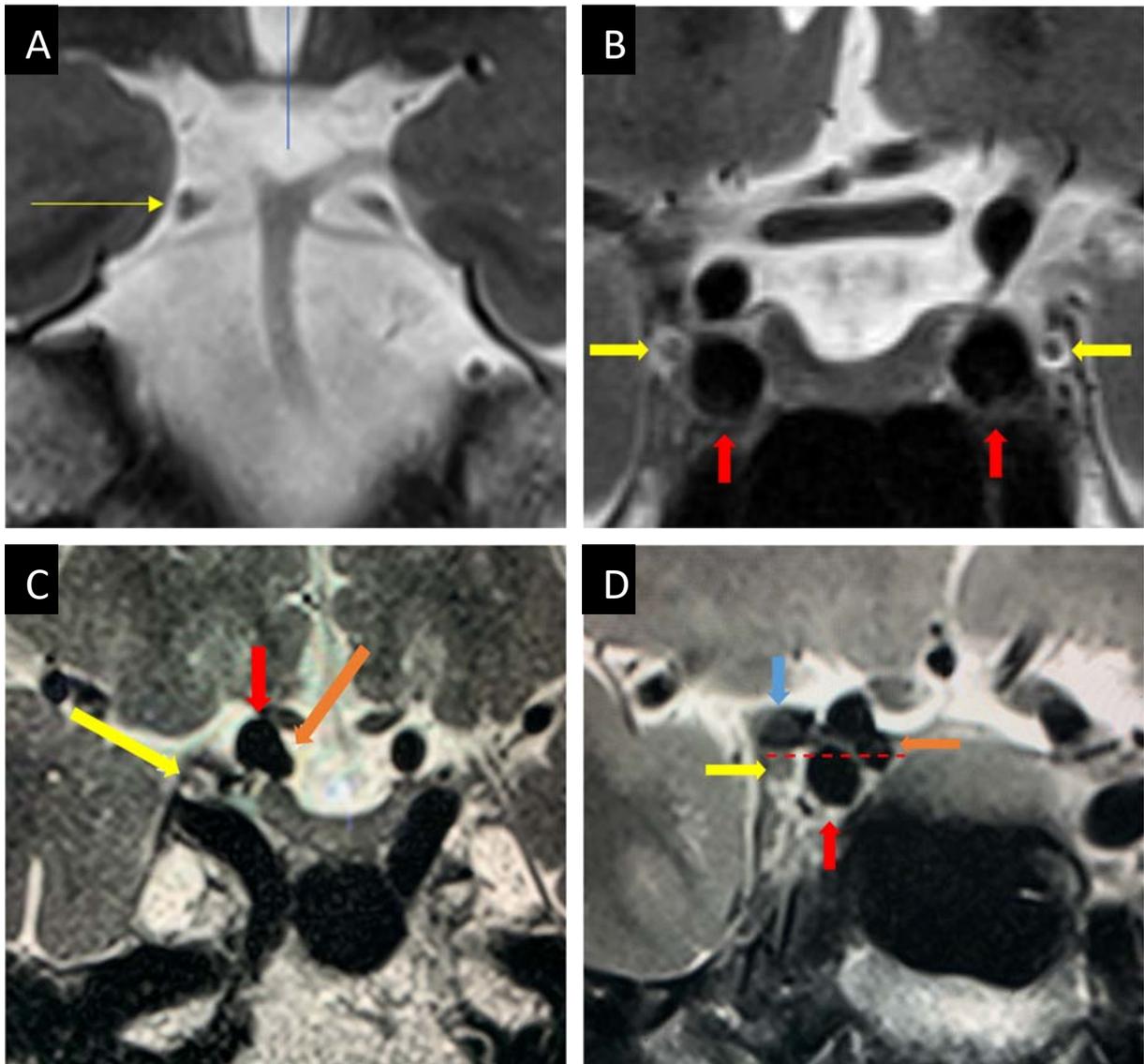
A confirmação da hipótese anatômica se deu por meio de estudo radiológico. Para tal, utilizamos estudos de ressonância magnética de alto campo (3 TESLA) para identificação do III nervo craniano em intersecção com a artéria carótida interna.

Foram estudados 34 pacientes, nos quais foram realizadas ressonâncias magnéticas e angio-RM em aparelho de 3 Tesla (3T) (Siemens-Skyra Evolve, Erlangen, Germany) e GE (GE Health care, HDXT, Milwaukee, EUA) utilizando-se bobina dedicada ao crânio de 32 e 08 canais, com o objetivo de identificar o trajeto do III nervo ao cruzar lateralmente com a ACI, inferindo neste ponto a presença da membrana carótida-oculomotora e correlacionando este ponto ao aneurisma paraclinóideo em estudo.

Foram adquiridas imagens de alta resolução, seguindo-se protocolo estabelecido, nas sequências 2D Coronal T2 Fast Spin Echo (FSE) com cortes finos em alta resolução (espessura de 2,0 mm x 0) matriz de 384/384, FOV (*field of view*) de 20 X 20, voxel de 0,4 X 0,4 X 2,0 mm, tempo de 4:30 minutos; Coronal FIESTA/SPACE espessura de 0,8 mm, matriz de 320 x 256, FOV 20 X 20, voxel de 0,3 x 0,3 x 0,8 mm, tempo de 04:30 minutos; angiorressonância magnética arterial intracraniana na técnica 3D TOF sem e com gadolínio, para análise vascular, com espessura de 0,75 mm, matriz de 384 x 256, FOV de 18 x 18, voxel de 0,2 x 0,2 x 0,8 mm, tempo de 06:50 minutos. A partir de 2018, com o aprimoramento de novas sequências para análise de parede vascular, além das sequências inicialmente realizadas (Coronal T2, Coronal FIESTA, 3D TOF) foi adicionada sequência Sagital T1 volumétrica isotrópica pré e pós gadolínio (Space/Spair e Cube) com espessura de 0,9 mm, matriz de 288 x 288, FOV de 23 X 23, tempo de 06:14 minutos, com TE de 16 e TR de 600. Em alguns pacientes foram também realizadas sequências volumétricas de seio cavernoso, pós contraste, com espessura de 0,1 mm, matriz de 450/450, FOV de 18 X 18, tempo de 3:31 minutos (**Figura 13**).

Os exames de ressonância magnética foram avaliados por dois neurorradiologistas, pré-estabelecidos, dos hospitais BP Paulista / BP Mirante (C.M.S.C. e V.H.R.M) e do Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). As avaliações foram realizadas de forma independente entre os neurorradiologistas, de maneira cega. As seguintes estruturas foram analisadas: Identificação da artéria carótida interna ACI, identificação do nervo oculomotor em toda sua extensão. Identificação de reparos anatômicos - Processo Clinóideo anterior (PCA), Artéria oftálmica (AO), Nervo óptico (NOp), Pilar óptico (PO), Diafragma da sela (DS); Identificação do aneurisma paraclinóideo no

paciente em estudo e as relações de seu colo e domo com o III Nervo craniano. A intersecção entre a Artéria Carótida interna (ACI) e o III nervo foi identificada nas sequências CORONAL T2 / CORONAL FIESTA / T1 volumétrico com contraste endovenoso e AXIAL 3D TOF pós gadolínio.



**FIGURA 13 – Imagens de RM avaliadas pelos neurorradiologistas. (A)** Identificação bilateral do NO em RM 3T em T2, cortes coronais. Neste corte evidenciamos ambos os NO contidos na cisterna interpeduncular entre a artéria cerebral posterior, superiormente, e a artéria cerebelar superior, inferiormente. Utilizamos este corte para começar a seguir o NO em seu trajeto do mesencéfalo ao seio cavernoso, tendo em vista a facilidade para identificação do NO sem dúvida potencial. **(B)** Localização do NO (setas amarelas) e da ACI (setas vermelhas), à esquerda e à direita, em RM 3T sequência T2 cortes finos coronais. Ênfase na cisterna líquorica adjacente ao NO, halo de hiper sinal proporcionado

pelo líquido céfalo-raquidiano, circuncidando o NO na iminência de sua entrada no teto posterior do seio cavernoso, na topografia do trígono do NO. **(C)** Localização do NO (seta amarela), da ACI (seta vermelha) e do AI esquerdo (seta laranja) em RM 3T em sequência T2, corte axial. Novamente, ênfase no halo proporcionado pelo líquido céfalo-raquidiano circuncidando o NO, uma cisterna adjacente ao NO, exatamente na iminência de sua entrada no teto posterior do seio cavernoso, dentro do trígono do NO. Utilizamos essa cisterna como marcador para identificação do III nervo craniano em seu caminho de posterior para anterior, em sua transição da porção cisternal (posterior) para a porção intracavernosa (anterior). **(D)** Identificação do NO (seta amarela) em sua intersecção com a ACI paraclinóidea (seta vermelha) no seio cavernoso. O PCA (seta azul) pode ser observado logo acima do NO. A linha tracejada ligando o bordo superior do NO, lateralmente, à ACI, medialmente, é utilizada para avaliação e classificação do AI em estudo, classificado como superior ou extracavernoso nesta imagem – todo o colo do aneurisma se encontra acima do bordo superior do NO. Legenda: ACI – artéria carótida interna, NO – nervo oculomotor, PCA – processo clinóideo anterior, AO – artéria oftálmica, NOp – nervo óptico, PO – pilar óptico, DS – diafragma da sela, AI – aneurisma intracraniano, LCR - líquido cefalorraquidiano.

De acordo com sua relação com o III nervo, os aneurismas paraclinóideos foram classificados da seguinte forma: Superiores ao bordo superior do III nervo, cujo colo e domo localizam-se distal a intersecção ACI X NO, em localização extracavernosa; ao nível do bordo superior do III nervo ou em localização transicional (com uma parte do colo ou do domo aneurismático localizados superiormente e outra parte inferiormente ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI); e inferiores ao bordo superior do nervo oculomotor, em localização intracavernosa, quando o colo do aneurisma e o domo se localizam abaixo da intersecção ACI x III nervo. Os pacientes também foram submetidos a tomografia computadorizada (CT) sem contraste com o objetivo de adquirir as imagens ósseas para impressão 3D. As avaliações e resultados clínicos foram relatados na ficha de pesquisa clínica.

### **Técnica de Obtenção de Imagens através de Ressonância Magnética:**

Em 1946, o fenômeno de ressonância magnética (RM) foi descrito pela primeira vez, pelos físicos Bloch e Purcell. Entretanto a aplicação em medicina apenas seria implementada por volta de 1970, quando o químico Paul Lauterbur e o físico Sir Peter Mansfield combinaram a técnica da RM com uso de gradientes, possibilitando as primeiras imagens por RM.

O Aparelho da RM é composto pelo magneto principal, pelas bobinas transmissoras e receptoras de radiofrequência (RF) responsáveis pela emissão de

energia e pela recepção do sinal, respectivamente, e pelas bobinas de gradiente, as quais são imprescindíveis para a codificação do sinal no espaço tridimensional.

O sinal da RM devidamente codificado, de acordo com sua origem no espaço, é digitalizado por um conversor analógico-digital e salvo no computador. As imagens são reconstruídas mediante o processamento matemático do sinal, denominado transformação de Fourier.

As partículas responsáveis pelo sinal, na técnica de imagem por RM, são os núcleos magnéticos do hidrogênio ( $^1\text{H}$ ), que são constituídos apenas por um próton. Logo, o sinal da RM provém principalmente dos prótons da molécula de hidrogênio presente na água, contida nos tecidos.

Para realização do exame de RM, o paciente é submetido a um campo magnético variando até 3T (tesla), sendo este denominado campo magnético estático do aparelho de RM. A depender se o campo magnético é aberto ou fechado, as linhas do campo magnético seguem seu trajeto perpendicular ou paralelas ao paciente, respectivamente.

Através da interferência do campo magnético, os spins magnéticos dos prótons são alinhados ao campo magnético em sentido paralelo ou antiparalelo.

No estado de equilíbrio dentro do aparelho da RM, a soma total de todos os spins magnéticos resulta em um vetor de magnetização ao longo do eixo longitudinal. Este vetor é o responsável pelo sinal detectado na RM.

Um campo magnético oscilatório é utilizado para envolver o paciente com energia de radiofrequência durante intervalos curtos de tempo, o que desloca o vetor de magnetização total para o plano transversal (efeito de ressonância), gerando um sinal de radiofrequência que pode ser medido na bobina receptora do aparelho.

Após sofrerem contato com os pulsos de radiofrequência, os prótons voltam à orientação original do estado de equilíbrio, em um processo de relaxamento, liberando a energia previamente adquirida. São as propriedades de relaxamento dos prótons em cada tecido que determinarão o sinal e o contraste na RM.

O relaxamento transversal (spin-spin) refere-se à magnetização transversal e é descrito pela constante de tempo T2. O relaxamento longitudinal (spin-rede) refere-se à magnetização longitudinal e é descrito pela constante T1. Por isso, na RM, é possível obter a informação estrutural de acordo com as diferenças de T1, T2 e densidade de prótons nos diferentes tecidos.

A magnetização transversal não existe no estado de equilíbrio. Logo, ela pode ser gerada a partir da aplicação do pulso de radiofrequência em um determinado ângulo de excitação que varia entre 0 e 90 graus, sendo 90 graus o valor máximo.

A excitação com apenas um pulso de radiofrequência não é suficiente para a obtenção de uma imagem com boa resolução espacial. Por isso, torna-se necessária a repetição dessa excitação uma série de vezes e algumas técnicas de RM utilizam mais de um pulso de radiofrequência por cada repetição. O número e o tipo de pulsos de excitação são chamados de sequência de pulso. Os intervalos de tempo entre os pulsos e cada repetição determinam as características de contraste da RM.

O tempo de repetição (TR) é o tempo entre o primeiro e o último pulso de radiofrequência realizados dentro da mesma sequência. O tempo de eco (TE) determina o tempo entre a aplicação do primeiro pulso de radiofrequência até a coleta do sinal do eco.

O contraste da RM é determinado pela combinação de TE e TR. Quando ambos os intervalos de tempo são curtos, a imagem apresenta um contraste ponderado em T1, ou seja, tecidos com T1 curto aparecem com hipersinal e tecidos com T1 longo aparecem com hiposinal. Quando TE e TR são longos o contraste aparece em T2, ou seja, os tecidos com T2 longo aparecem com hipersinal e os com T2 curto aparecem com hiposinal.

Alguns dos principais parâmetros no estudo de RM são:

O FOV, ou *field of view*, refere-se ao tamanho da região a ser estudada. Quanto maior o tamanho, maior a extensão da área a ser estudada e melhor a relação contraste ruído (RSR), porém com piora da resolução espacial.

A Matriz refere-se ao número de pixels ao longo do eixo da frequência. Quanto maior a matriz, maior a resolução espacial e pior a RSR.

Espessura do Corte. Quanto maior a espessura, melhor a RSR e pior a resolução espacial ao longo do eixo de corte.

Tempo de Eco ou TE. Quanto mais longo o TE, pior a RSR e maior a ponderação em T2.

Tempo de Repetição ou TR. Quanto maior o TR, melhor a RSR e menor a ponderação em T1. A duração da aquisição é proporcional ao TR.

FA, ou *Flip Angle*, ou ângulo de aquisição. Quanto maior o ângulo, maior a RSR e maior a ponderação em T1.

O SE, ou *Spin-eco*, se trata de uma sequência demorada utilizada em combinação com TR curto ponderada em T1 para detectar melhor o hiposinal por deposição de ferro.

*Spin-eco* rápido ou *Fast Spin Eco* (FSE), se trata de uma sequência na qual vários ecos são medidos em um mesmo TR, tornando a sequência muito mais rápida, porém com possível perda da resolução espacial e menos sensível a efeitos de suscetibilidade magnética.

Eco de gradiente é uma sequência com FA variável, o que permite utilizar TR mais curto e tornar a sequência mais rápida.

Gradiente Eco balanceado *Steady-State* (3DCISS) trata-se de um gradiente-eco com TR e TE extremamente curtos e compensação de todos os gradientes utilizados, de modo a preservar a magnetização transversal acumulada ao máximo. É uma sequência muito rápida que produz imagens com ótimo contraste T2/T1.

A técnica de volumetria permite obter valores quantitativos a respeito do volume de uma estrutura ou lesão. Mediante a estudos volumétricos por RM, é possível determinar variações estruturais fiéis a anatomia/anatomia patológica do paciente em estudo.

Os critérios mais importantes para aquisição de imagens volumétricas por RM são a resolução espacial e o contraste. Quanto maior a matriz utilizada menor o risco de erro de volume parcial e menor a incerteza na medida de estruturas menores. O ideal é utilizar uma aquisição em três dimensões (3D) que permita a utilização de cortes mais finos e sem espaçamento entre eles. Por isso prioriza-se a aquisição em 3D com versões rápidas das sequências em estados estacionários (*Steady State*)

ponderadas em T2, as quais ressaltam maior detalhe anatômico, como o FIESTA, podendo obter uma resolução espacial de 0,6 mm ao longo dos três eixos.

Dependendo do método de segmentação, pode ser necessária aquisição de mais de um tipo de imagem com diferentes contrastes para informação conjunta da variação de sinal nas imagens, como na utilização de métodos multiespectrais, os quais segmentam ou separam automaticamente os pixels das substâncias brancas e cinzentas.

O cálculo do volume é realizado mediante a segmentação da estrutura estudada, realizada manualmente ou através de softwares com segmentação automática ou semiautomática, utilizando uma ou mais sequências associadas.

Na técnica volumétrica, a precisão das medidas é primordial. Logo, o aparelho de RM deve ser periodicamente calibrado mantendo um controle rígido de qualidade com um simulador de tamanho utilizado como parâmetro, medindo a precisão do aparelho nas três direções diferentes <sup>179</sup>.

### **Angiografia por Ressonância Magnética (Angio RM):**

As técnicas para aquisição de imagens por Angio RM podem ser divididas em técnica de influxo ou técnica de contraste de fase.

A técnica de sinal de fluxo ou *Time of Flight* (TOF) tem como princípio a aquisição de imagens através de saturação dos tecidos estacionários por pulsos de radiofrequência, enquanto os prótons que se movem através dos planos de aquisição não sofrem saturação prévia. A programação dessas aquisições é baseada em sequências de eco de gradiente *Steady-State* com valores de TR curtos e FA altos. Sendo assim, os tecidos estacionários perdem a intensidade de magnetização transversa rapidamente após alguns pulsos de radiofrequência. Entretanto, os *spins* não saturados que chegam ao plano de imagens através do fluxo sanguíneo no interior dos vasos (influxo) não sofrem essa saturação e, portanto, apresentam maior intensidade de sinal.

A aquisição em 3D promove condição para que seja adquirida imagem de alta resolução espacial, ainda melhor nos vasos mais proximais. No caso de aquisição 3D TOF com supressão de gordura, técnica de escolha para Angio RM intracraniana, a

perda de sinal devido a maior trajetória dos *spins* dentro do volume da imagem pode ser reduzida pelo aumento gradual do FA.

Por outro lado, as técnicas com utilização de contraste paramagnético também podem ser realizadas em conjunto com o TOF. Neste caso, o uso de contraste aumenta o sinal da coluna de fluxo vascular e no efeito de supressão mais intenso nos tecidos estacionários<sup>179</sup>.

### **3.3.3 Etapa da Confeção do Biomodelo através da Impressão Tridimensional (3D)**

#### **Biomodelo do Aneurisma Paraclinóideo**

As imagens de Ressonância Magnética (RM) com angulação de 60 graus, devem ser volumétricas com cortes finos com espessura máxima de 0.8 mm, possibilitando a reconstrução nos 3 planos de aquisição: axial, coronal e sagital. As imagens utilizadas foram de ressonância em 3T em bobina dedicada ao crânio com 32 canais, obtidas nas sequências FIESTA, T1 volumétrico com e sem contraste, T2 *Fast Spin Echo* com cortes finos em alta resolução em plano coronal, além da sequência em angio RM arterial 3T intracraniana baseada em sinal de fluxo (TOF). Cada estrutura foi reconstruída nos 3 planos de aquisição, mediante fusão de sequências como FIESTA ou T2 volumétricos e TOF.

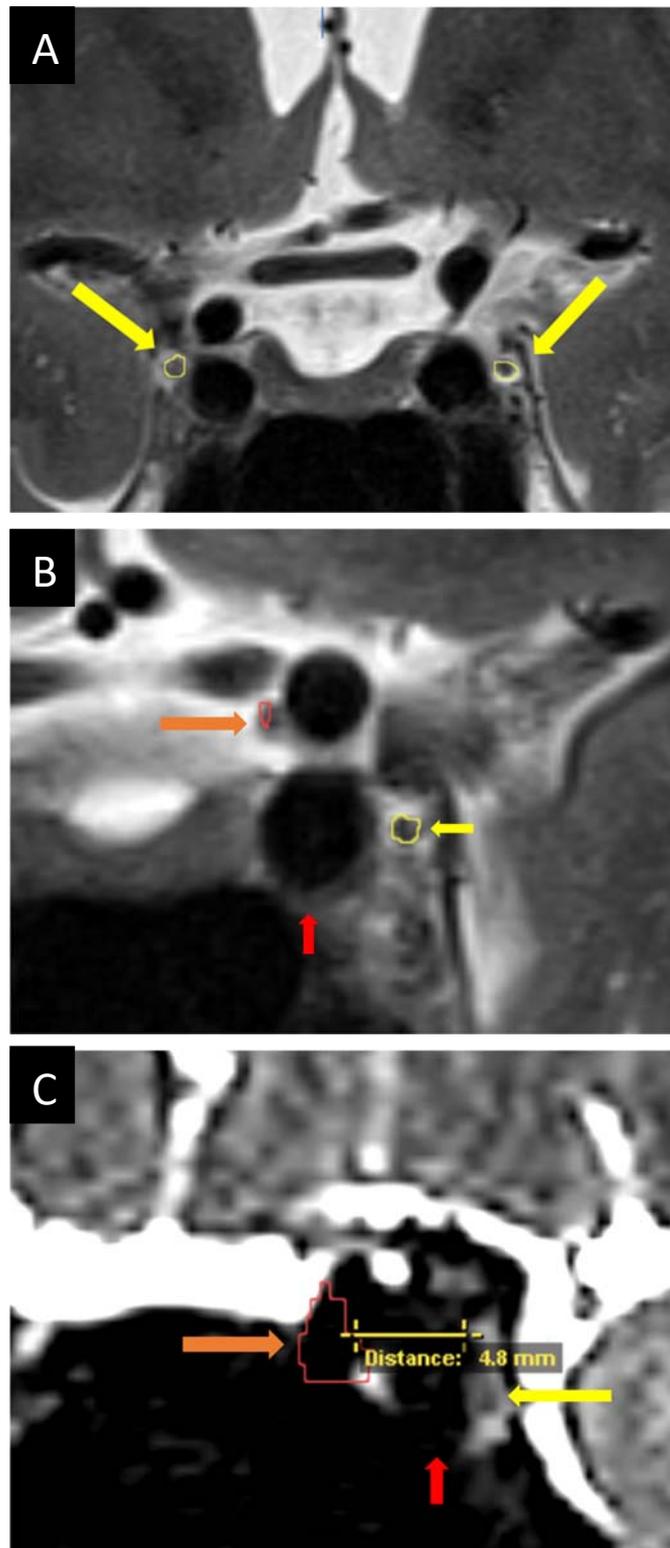
#### **Técnica de Fusão de Imagem**

Esta técnica segue um protocolo de junção de sequências radiológicas de Ressonância Magnéticas (RM), efetuada pelo biomédico especialista em radiologia, através de uma escala de cinza diferenciando infinitos tons entre o preto e o branco definindo e distinguindo cada estrutura anatômica (**Figura 14**).

Cada biomodelo foi segmentado com *software* BrainLab Elements® da Brainlab, utilizado também para neuronavegação intraoperatória, o que confere extrema acurácia e fidedignidade na correlação anatômico-radiológica. O próprio *software* efetua uma fusão automática com as sequências relacionadas abaixo (**Tabela 1**).

**Tabela 1:** Sequências radiológicas de RM fusionadas para confecção do biomodelo  
3D

<b>ESTRUTURA</b>	<b>SEQUÊNCIA</b>	<b>ESCALA</b>
III NERVO	T2 – Fiesta - SC	Cinza Escuro
CARÓTIDA	TOF ( <i>time-of-flight</i> )	Branco
ANEURISMA	TOF ( <i>time-of-flight</i> )	Branco
PARTE ÓSSEA	TC (Tomografia)	Branco



**FIGURA 14** – Imagens de RM utilizadas para fusão das seqüências radiológicas pelo *software* BrainLab Elements® da Brainlab. **(A)** Imagem de RM 3T em seqüência coronal T2 obtido com utilização de *software* para fusão das imagens do NO (indicado em amarelo) bilateralmente. Os NOs foram melhor

evidenciados e segmentados a partir da sequência FIESTA. **(B)** e **(C)** Imagem de RM 3T em sequência coronal T2 segmentados com utilização de *software* para fusão das imagens. O NO (seta amarela) e o AI (seta laranja), tiveram suas imagens originalmente obtidas do FIESTA e do T1 TOF, respectivamente. A seta vermelha indica a localização da ACI obtida originalmente também da sequência T1 TOF, sendo esta a melhor sequência para identificação precisa do AI e da ACI. Na imagem C é possível observar a linha traçada ligando o bordo superior do NO, lateralmente, à ACI, medialmente, que é utilizada para avaliação e classificação do AI em estudo, neste caso, classificado como superior ou extracavernoso. Há uma distância (4,8 mm) medida entre o NO e o AI. Legenda: ACI – artéria carótida interna, NO – nervo oculomotor, AI – aneurisma intracraniano.

A reconstrução vascular foi utilizada com angiorressonância magnética intracraniana 3D TOF, importante para a confirmação do aneurisma e carótida interna.

O Axial T1 TOF foi utilizado para identificação das artérias carótidas internas e do aneurisma intracraniano enfatizando o colo aneurismático e a superfície carotídea na qual está contido, sendo elas medial, lateral, superior ou inferior e o fundo ou domo aneurismático e sua projeção.

A partir da sequência Fiesta volumétrica e corte Coronal T2 *Fast Spin Echo*, com cortes finos em alta resolução, é possível identificar o nervo oculomotor em toda sua extensão, desde a sua origem aparente em topografia da cisterna interpeduncular, na região mesencefálica anterior, medial à base do pedúnculo cerebral, passando entre as artérias cerebral posterior, superiormente, e cerebelar superior, inferiormente, atravessando a cisterna interpeduncular, cisterna crural até a entrada do nervo oculomotor na parede superior do seio cavernoso, delimitada pelo triângulo do nervo oculomotor, local onde o III nervo craniano é circundado por uma pequena cisterna, extremamente útil para confirmação e localização deste nervo em sua transição entre seus segmentos cisternal e intracavernoso (**Figuras 13 e 14**).

Já no interior do seio cavernoso, o III nervo craniano foi acompanhado em todo o seu trajeto lateralmente à ACI, de posterior à anterior, até pouco mais anterior que o joelho anterior da ACI, mapeando toda a intersecção entre o nervo oculomotor e a ACI, no ponto em que o NO cruza todo o diâmetro da ACI. Em seu trajeto dentro do seio cavernoso, o nervo oculomotor foi identificado através da fusão de imagens nas

sequências coronal em T2 com cortes finos em alta resolução ou FIESTA coronal volumétrico e sequência específica para o seio cavernoso como a sequência volumétrica isotrópica ponderada em T1 (Space/Spair ou Cube).

Após perfeita identificação do nervo oculomotor, a ACI e o aneurisma cerebral, inicialmente a distância entre a ACI e o nervo oculomotor, bilateralmente, foi mensurada em todos os pacientes estudados.

Posteriormente, foi traçada uma linha entre o bordo superior do III nervo craniano, lateralmente, até a ACI, medialmente, que é utilizada como parâmetro em comparação ao colo aneurismático. Logo, o colo aneurismático foi avaliado e classificado como inferior, transicional ou superior ao bordo superior do nervo oculomotor em sua intersecção com a ACI.

Em seguida, essa segmentação foi enviada para o *software* Mimics® da Materialise. Para a modelagem do modelo 3D, na confecção dos suportes para a sustentação do nervo e da carótida e posicionamento dos logos, a limpeza da malha foi realizada utilizando o *software* 3-matic®, também da Materialise.

### **A Técnica de Impressão 3D**

Para a impressão do modelo físico, primeiramente foi obtida uma imagem de Tomografia Computadorizada (TC) em 2D juntamente com uma Ressonância Magnética (MR) 3 Tesla no padrão *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), que é um tipo de imagem que pode ser tratada e armazenada digitalmente, e obtida através de equipamento de diagnóstico por imagem. O modelo final na forma digital é exportado no formato STL para ser impresso pela Impressora 3D.

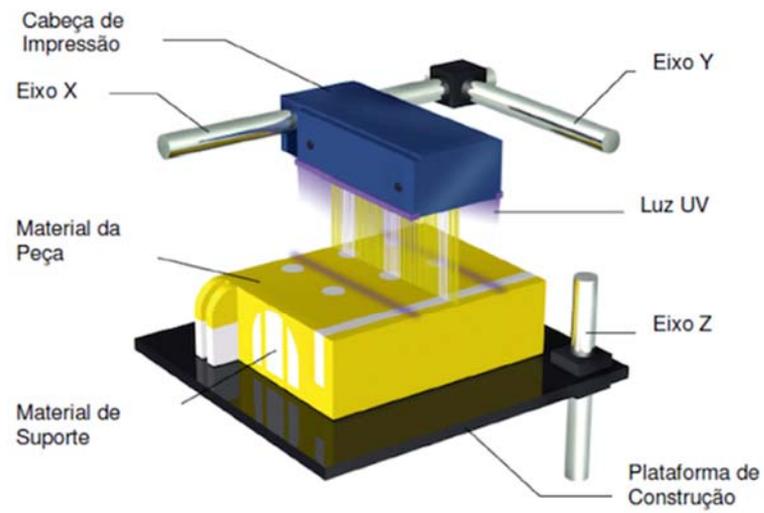
Depois de gerado o arquivo STL (*STereoLithography* – Estereolitografia ou linguagem em padrão triangular - arquivo 3D da região de interesse), as demais operações foram executadas pelo *software* PolyJetStudio® da impressora J750 da empresa Stratasys. As etapas do processo foram: visualização, geração de seções transversais do modelo construído, quantidade de material despendida durante a construção do objeto, tempo de construção e validação do arquivo. Esses dados foram descarregados para a impressora 3D que depositou camada a camada o material escolhido, formando assim, o objeto desejado.

A impressora 3D utilizada é a J750 da Stratasys, possui tecnologia *polyjet* e permite a impressão em diversas cores e consistências. A tecnologia *polyjet* consiste em deposição de resina fotopolimérica curável com luz UV sendo depositada na área de impressão camada a camada para a formação do modelo 3D, de acordo com as informações obtidas do arquivo de malha 3D (STL). A tabela de componentes das resinas é mostrada abaixo (**Tabela 2**):

**Tabela 2:** Componentes da resina utilizada para impressão do modelo 3D

COMPONENT	PERCENT
ACRYLIC MONOMER	<30
ISOBORNYL ACRYLATE	<25
PHENOL, 4,4 – (1-METHYLEHYLIDENE)BIS-, POLYMER WITH (CHLOROMETHYL)OXIRANE, 2- PROPENOATE	<15
DIPHENYL-2,4,6-TRIMETHYLBENZOYL PHOSPHINE OXIDE	<2
ACRYLIC ACID ESTER	<0.3

A impressão a jato de tinta (IJP) é uma técnica recentemente desenvolvida pela empresa Objet Geometries Ltd. (Israel) e tem como princípio a utilização de um sistema similar ao de jato de tinta para depositar uma resina fotocurável em pequenas gotas sobre uma bandeja, e imediatamente lançar uma luz ultravioleta (UV) para a cura da camada. Seu sistema de deposição trabalha com oito cabeças de jato de resina e um sistema de controle que faz com que elas trabalhem em harmonia e sincronia. Essa tecnologia possibilitou o uso de dois materiais diferentes para a construção do objeto. A resina foi totalmente curada no processo de deposição, dispensando a necessidade de um procedimento pós-cura (Volpato, 2007) (**Figura 15**).



Fonte: Volpato (2007).

**Figura 15** - Tecnologia de jateamento de tinta da Stratasys Inc. (Estado Unidos) representada esquematicamente por Volpato (2007).

## **Etapas da impressão**

1. **Pré-processamento:** O *software* de preparação para montagem calcula automaticamente o posicionamento dos fotopolímeros e do material de suporte a partir de um arquivo de CAD 3D.

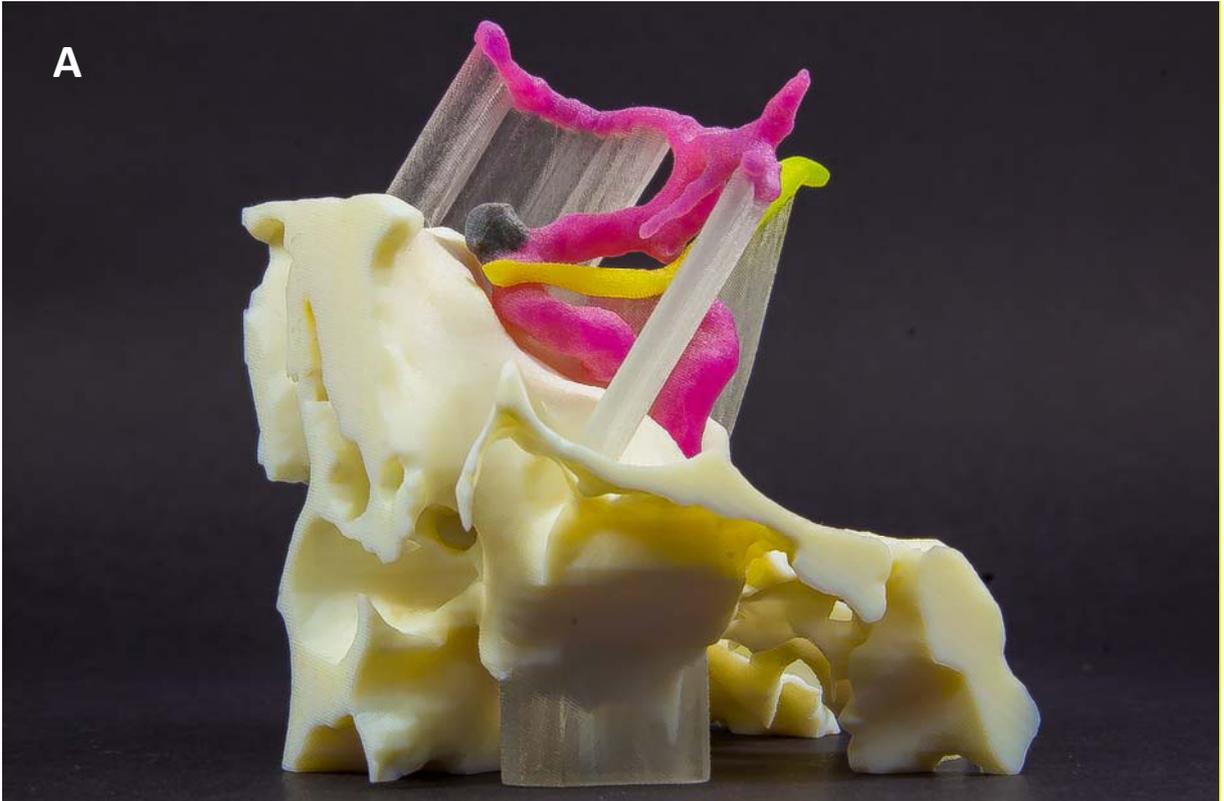
2. **Produção:** A impressora 3D jateia e cura instantaneamente por UV pequenas gotículas do fotopolímero líquido. As camadas finas se acumulam na bandeja de montagem para criar um modelo ou peça 3D totalmente precisa e fiel à anatomia. Quando partes suspensas ou formas complexas exigirem suporte, a impressora 3D jateia um material de suporte removível tipo gel.

3. **Remoção do suporte:** O material de suporte é retirado com o um jato de água. Os modelos e peças estarão prontos para manusear e usar fora da impressora 3D, sem necessidade de cura posterior.

O tempo de impressão contínua é, em média, 12 horas e o modelo é escalonado em 140% do tamanho original para a melhor visualização de suas estruturas. O tempo total estimado para cada confecção de cada biomodelo é de 15 dias e o valor aproximado: é de R\$ 3302,52.

A impressora 3D Stratasys J750 foi escolhida para este estudo tendo em vista apresentar capacidade para combinação de até seis materiais em concentrações e microestruturas específicas diretamente na bandeja de impressão 3D, possibilitando a produção de milhares de cores, transparências e diferentes durezas.

O osso da base do crânio foi impresso em branco e os suportes em acrílico transparente. O nervo oculomotor (NO) foi impresso em amarelo, a artéria carótida interna (ACI) em vermelho e o aneurisma intracraniano (AI) em preto, para que houvesse diferenciação didática de cores entre as estruturas anatômicas em estudo. ACI, NO. e AI foram impressos em um material flexível e as demais estruturas como o osso e os suportes do nervo e da carótida em um material rígido (**Figura 16**).



**Figura 16** - Biomodelo 3D confeccionado a partir de imagens radiológicas de pacientes, evidenciando as estruturas: ACI – artéria carótida interna, impressa em vermelho; AI – aneurisma intracraniano, impresso em preto; NO – nervo oculomotor, impresso em amarelo; osso da base do crânio, impresso em branco. Em A: evidência de AI classificado como extracavernoso ou superior ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI. Em B: evidência de AI classificado como intracavernoso ou inferior ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI. Em acrílico transparente, foram impressos os suportes para sustentação das estruturas anatômicas em suas exatas posições anatômicas após impressão tridimensional.

Os modelos tridimensionais foram avaliados pelo autor de maneira independente e cega, quanto aos neurorradiologistas e estudos de RM previamente realizados. As avaliações e resultados clínicos foram relatados na ficha de pesquisa clínica.

### 3.3.4 Etapa Cirúrgica

Dentre os 34 pacientes participantes do estudo, portadores de um total de 42 aneurismas intracranianos, 20 pacientes, totalizando 23 aneurismas, foram submetidos ao tratamento neurocirúrgico com microcirurgia vascular intracraniana para clipagem de aneurisma intracraniano paraclinóideo.

Todos os procedimentos neurocirúrgicos foram realizados no Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina (EPM), da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e/ou no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP Paulista e/ou BP Mirante), pelo neurocirurgião autor principal e/ou pelo neurocirurgião orientador deste estudo, sempre mediante o mesmo protocolo cirúrgico.

De início, os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal horizontal. Após submetidos à anestesia geral endovenosa, fixadores de três ou quatro pinos foram utilizados para imobilizar e posicionar as cabeças.

O posicionamento das cabeças foi realizado exatamente como descrito anteriormente por Chaddad-Neto et al. (2014)<sup>180</sup>, uma vez que, ao tratar-se de aneurismas intracranianos paraclinóideos, o posicionamento utilizado é preferencial à exposição da base do crânio e, portanto, nivelando a eminência malar e o teto orbitário, sem realizar extensão da cabeça e com rotação contralateral em 15 graus.

Após assepsia e antissepsia, a incisão cutânea foi marcada com caneta marcadora própria, em cor azul. Posteriormente, foram colocados os campos cirúrgicos.

Tendo em vista tratar-se de AI em topografia da base do crânio, extremamente proximais, em todos os casos foi realizada cervicotomia longitudinal com incisão de aproximadamente 5 cm sobre o bordo medial do músculo esternocleidomastóideo ipsilateral ao AI a ser tratado, no intuito de garantirmos o controle arterial proximal.

Todos os pacientes foram submetidos a craniotomia pterional, seguindo todos os passos explicitados por Chaddad-Neto et al. (2012)<sup>181</sup>.

Foi realizada incisão fronto-temporal com dissecação da camada subcutânea, exposição da artéria temporal superficial e deslocamento frontal anterior da mesma

após a coagulação e secção de seu ramo parietal. Em seguida, foi realizada a exposição da musculatura temporal, dissecação interfascial da camada superficial da fáscia superficial do músculo temporal e secção posterior da camada superficial do músculo temporal. Para exposição da porção escamosa do osso temporal, foi realizada uma divulsão inferior do mesmo em deslocamento inferior e lateral do músculo temporal.

A craniotomia pterional foi realizada com trepanação inicial sobre o *keyhole* na região do ptério, com utilização de broca Acracut. Após preparo da dura-máter em ponto de trepanação, com utilização de fresa para craniotomia, foi realizado o corte fronto-temporo-parietal, com utilização de fresa.

Em seguida, foi realizada drillagem da asa menor do osso esfenóide e teto orbitário. A incisão dural foi realizada na forma da letra “C” e então a dura-máter foi vertida anteriormente, reparada com fios de nylon ou prolene 4.0.

Sob microscopia óptica Leica M530 OHX GLOW800 3D, com utilização de lâmina de bisturi número 11, aspirador e microtesouras, foi realizada a cisternostomia silviana, carotídea, quiasmática, crural e cisternostomia da lâmina *terminalis*.

Posteriormente, foi realizada a clinoidectomia intradural em todos os pacientes, exatamente como descrito por Alejandro et al. (2020) <sup>182</sup>.

Durante a dissecação microcirúrgica, houve exposição de estruturas fundamentais como a ACI em suas porções supraclinóidea, comunicante, coróidea e de bifurcação; as artérias cerebral média, cerebral anterior, comunicante posterior e coróidea anterior; e os nervos óptico ipsilateral, quiasma óptico, oculomotor ipsilateral e olfatório ipsilateral, assim como das estruturas ósseas intracranianas tais como o processo clinóide anterior (PCA), plano esfenoidal, teto do canal óptico e processo clinóideo posterior (PCP).

Uma vez expostas as estruturas anatômicas citadas acima, foi iniciado o processo de clinoidectomia anterior. Inicialmente, utilizando uma lâmina de bisturi número 11, foi realizada uma incisão dural arciforme sobre o plano esfenoidal, iniciando na incisura interquiasmática medialmente, passando sobre o teto do canal óptico e terminando lateralmente na superfície lateral do PCA, junto a asa menor do

osso esfenóide. Posteriormente, com auxílio de um microdissector de Rothon número 03, foi realizada a separação da dura-máter sobre o PCA. Então, com auxílio de uma pinça Waugh (tipo relojoeiro) e microtesoura reta, foi realizado o corte e separação da dura-máter.

A drillagem anatômica do PCA foi realizada com auxílio de drill Midas Rex com broca diamantada 10BA20D, percorrendo o mesmo trajeto da incisão dural, iniciado medialmente ao nervo óptico e separando o PCA de sua aderência óssea medial, o plano esfenoidal. Depois, com utilização de fresa, foi realizado o corte sobre o nervo óptico, o teto do canal óptico, e lateralmente separando o PCA de sua aderência óssea lateral, a asa menor do esfenóide. Por fim, com utilização de fresa, foi realizado o corte no pilar óptico e o PCA foi separado de sua aderência óssea inferior. Deste modo, o PCA foi ressecado em bloco após a separação em suas 3 aderências ósseas e suas aderências durais, com auxílio de um microdissector de Rothon número 03.

Em seguida, com auxílio da lâmina de bisturi número 11 e pinça Waugh (relojoeiro), foi realizada uma incisão da bainha do nervo óptico lateralmente e paralelamente ao nervo em questão e a ressecção do ligamento falciforme por sobre o nervo óptico. Tais manobras permitem a mobilização superior, medial e lateral do nervo óptico minimizando a lesão do mesmo, e conseqüentemente déficit visual pós operatório.

Com auxílio da microtesoura reta em baioneta e pinça Waugh (relojoeiro), foi realizada a abertura do anel dural distal cortando-o perpendicularmente à ACI, a qual o anel dural distal está firmemente aderido em suas paredes lateral, inferior e superior. A abertura do anel dural distal permite a comunicação dos segmentos clinóideo e supraclinóideo da ACI, assim como a mobilização lateral e inferior da mesma, minimizando a possibilidade de lesão vascular e aumentando o espaço óptico-carotídeo e, por conseguinte, facilitando a visualização e manipulação de aneurismas no segmento clinóideo e no cavo carotídeo.

A abertura do anel dural distal foi realizada em todos os casos em que o colo proximal ou ambos os colos aneurismáticos estavam localizados proximalmente ao anel dural distal, dentro do segmento clinóideo da ACI.

Na vigência de hemorragia venosa decorrente do plexo venoso clinóideo sob o colar carotídeo, ou na eventualidade da fenestração do próprio seio cavernoso, uma injeção de cola de fibrina ou hemostasia com Surgicel ou Floseal rapidamente sanaram o sangramento, sem prejuízo ao paciente.

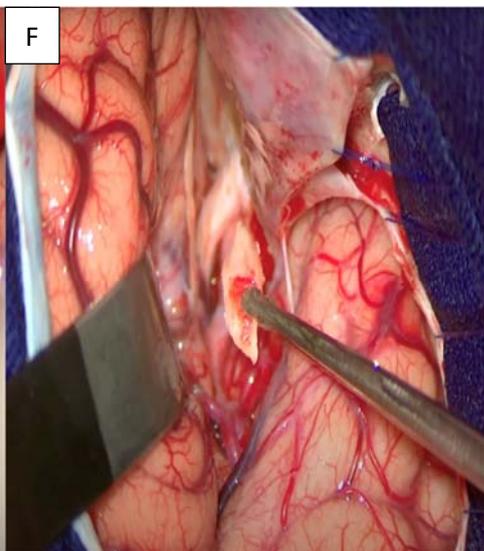
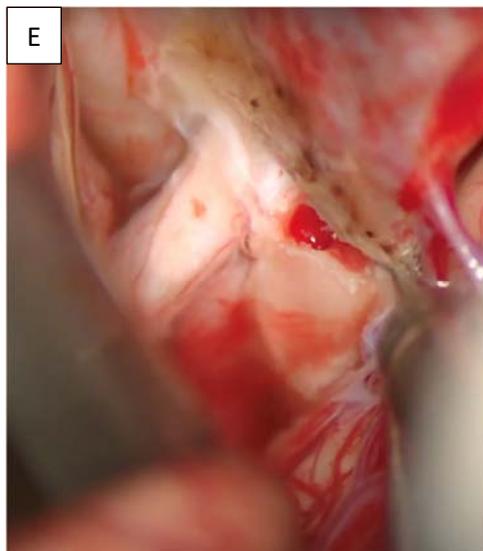
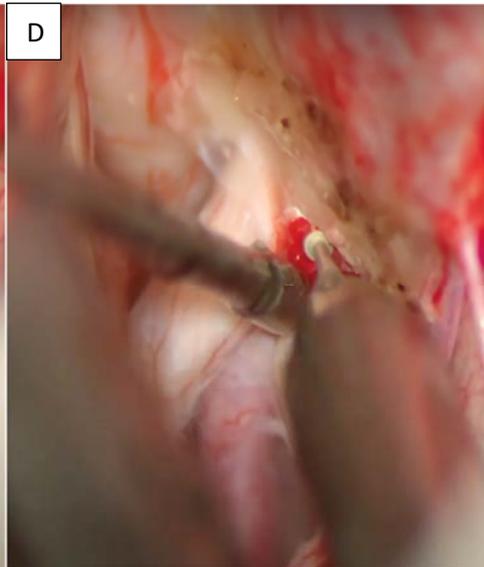
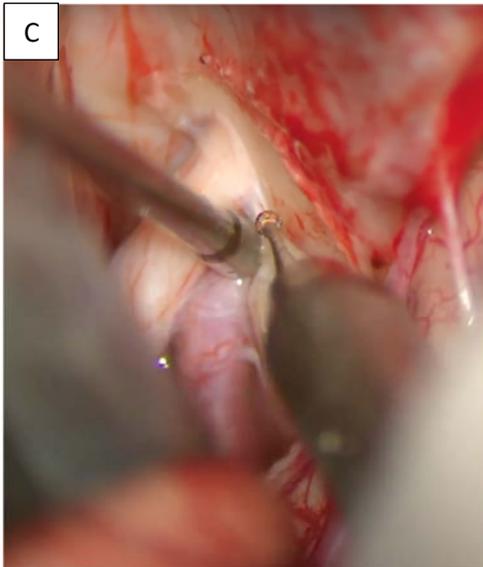
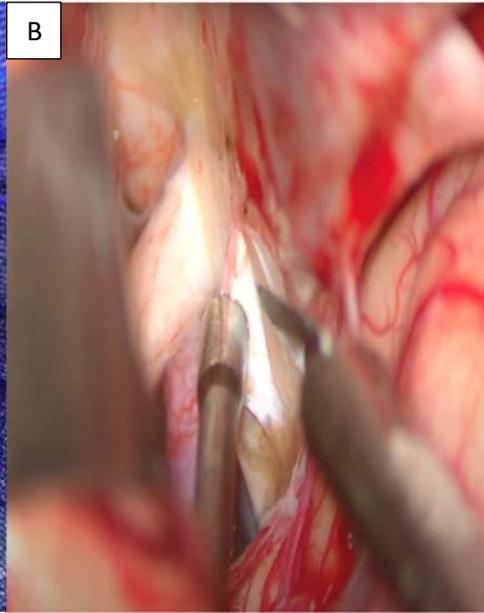
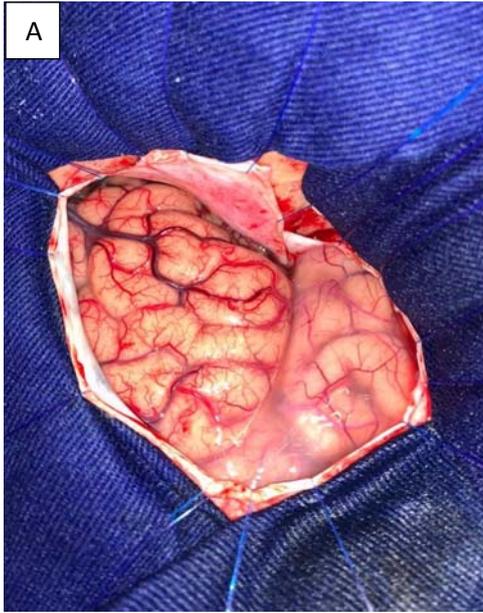
Por fim, a membrana carótida-oculomotora, em íntima relação com a artéria carótida interna e o nervo oculomotor, pode ser observada.

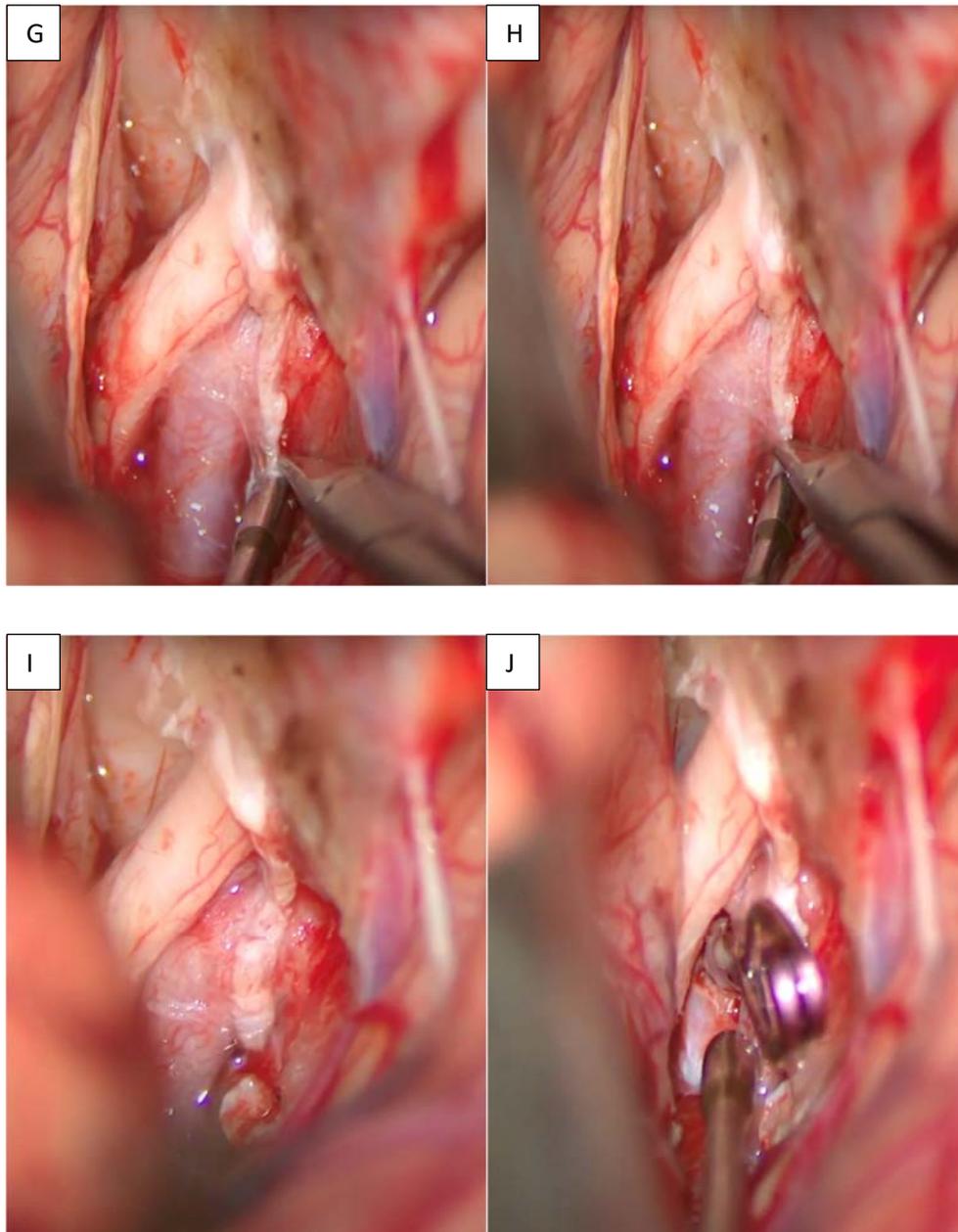
Nesta dissecação, a distância entre os anéis durais proximal e distal, nas superfícies superior e inferior da artéria carótida interna, e entre o nervo oculomotor e a artéria carótida interna, em todo o diâmetro da mesma na intersecção entre o NO e a ACI, foi analisada. A presença ou ausência do cavo carotídeo, assim como as características da artéria oftálmica, seio cavernoso e colar carotídeo, também foram analisados, relacionados ao AI em tratamento.

Previamente à aplicação do(s) clipe(s) de titânio, foi realizada uma injeção venosa de corante indocianina verde (Indocyanine Green – ICG) com visualização dos colos proximal e distal do AI, assim como de seu domo e suas características de fluxo sanguíneo e artérias associadas ao aneurisma.

Após a aplicação do(s) clipe(s) de titânio, a oclusão completa do AI e preservação de estruturas vasculares adjacentes foi avaliada por nova injeção do corante indocianina verde.

As etapas do procedimento cirúrgico são mostradas abaixo (**Figura 17**). Todos os casos operados estavam sob monitorização neurofisiológica. Angiografia pós operatória foi realizada em todos os pacientes, para avaliar evidência de aneurisma residual.





**Figura 17** - Etapas do procedimento cirúrgico. Imagens neurocirúrgicas de paciente tratado cirurgicamente por nossa equipe. A: Craniotomia Pterional clássica em hemisfério cerebral direito, com evidência na fissura sylviana localizada propositamente no centro da craniotomia para favorecimento da via transylviana. Superiormente à fissura temos os giros frontal inferior e pequena parte do giro frontal médio. Inferiormente à fissura temos os giros temporal superior e pequena parte do giro temporal médio. Importante notar a total retificação do teto orbitário obtida após a drillagem do mesmo, com ampliação da via subfrontal lateral. B: Incisão dural arciforme sobre o PCA, desde medial ao NOP até a parte lateral do PCA com cautela para não haver lesão inadvertida do NOP e NO. C e D: Após a drillagem inicialmente na parte medial ao NOP e desconexão do PCA com o plano esfenoidal e teto do canal óptico, medialmente, iniciamos a drillagem por sobre o PCA para desconexão com a asa menor do esfenoide, lateralmente. Notar o posicionamento da cabeça, no qual não há extensão da mesma, favorecendo o acesso perpendicular ao PCA, de superior para inferiormente, favorecendo sua drillagem

e a clinoidectomia anterior. E e F: Fim da desconexão do PCA com a asa menor do osso esfenoide, lateralmente, desconectando o PCA de sua estrutura medial e inferior, o pilar óptico (PO), teremos desconexos todos os 3 pontos do PCA, sendo eles o plano esfenoidal, medial e superiormente, o PO, medial e inferiormente e a asa menor do osso esfenoide, lateralmente, culminando com a clinoidectomia anterior, bem evidenciada em F. G e H: realizada a clinoidectomia anterior, partimos para o próximo passo neurocirúrgico, sendo ele a ostomia da bainha do NOp e a incisão do ligamento falciforme, ambos realizados para liberação e mobilização do NOp para superior e medialmente. Em seguida, procedemos a ostomia do anel dural distal. Esta é bem visualizada em G e H com ênfase no corte do ADD com a microtesoura perpendicular à ACI com liberação da ACI para sua mobilização inferior e lateralmente, ampliando o espaço óptico-carotídeo. I: ampla exposição da ACI em segmentos clinóideo (C5) e oftálmico (C6). Exposição da MCOM ligando o NO à ACI evidenciando toda a intersecção entre ACI e NO. Notamos a presença do colar carotídeo, entre o ADD e a MCOM sem evidência de hemorragia do seio cavernoso, o qual não foi violado e encontra-se inferiormente ao bordo superior da intersecção entre o NO e a ACI. J: Clipagem, sem intercorrências, de AI em topografia de ACI paraclinóidea, parede medial e inferior, distalmente ao ADD, neste caso.

### **3.4 Instrumentos de coleta de dados**

As informações necessárias ao cumprimento dos objetivos apresentados neste trabalho foram obtidas por meio da revisão de prontuários e imagens médicas constantes no sistema de arquivos do SAME – Hospital São Paulo e dos hospitais BP Paulista / BP Mirante no período de setembro de 2018 a abril de 2020.

Ao término do período de coleta, os dados foram agrupados, organizados e analisados. Após a análise estatística, os resultados foram organizados para fins de escrita desta tese.

### **3.5 Planejamento estatístico**

#### **3.5.1 Cálculo do tamanho amostral**

Neste estudo foi utilizada uma amostra de conveniência (ou não-aleatória) prevista de 10 espécimes cadavéricos e 34 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos para análise de seus prontuários.

#### **3.5.2 Análise estatística**

Após a coleta dos dados, feita a partir da análise dos prontuários dos participantes de pesquisa, a caracterização dos dados clínicos foi realizada por análises descritivas.

Os dados foram resumidos de acordo com a natureza das variáveis observadas, isto é, média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo no caso de variáveis quantitativas, e através da frequência (número e porcentagem de pacientes) no caso das variáveis qualitativas.

Análises estatísticas completas estão sendo realizadas e serão apresentadas tão logo estejam finalizadas.

### **3.6 Regulamentação ética e Boas Práticas Clínicas**

Este estudo foi conduzido seguindo os referenciais bioéticos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a Norma Operacional nº 001/2013, bem como todas as suas resoluções complementares. O protocolo e todo seu conteúdo foram elaborados e conduzidos conforme as diretrizes internacionais da Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP, 1996), em especial o Guia de Boas Práticas Clínicas (ICH E6(R2), 2016).

#### **3.6.1 Princípios éticos**

De acordo com Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a Norma Operacional nº 001/2013 e complementares, foram asseguradas aos familiares dos participantes de pesquisa a plena liberdade em recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma, e a manutenção do sigilo e da privacidade durante todas as fases da pesquisa. O projeto foi registrado na Plataforma Brasil (CAEE 98085118.6.0000.5505) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (Parecer nº 3.116.206) (**APÊNDICE 2** – Parecer Consubstanciado de Aprovação Ética). Os dados coletados dos participantes foram mantidos em sigilo e somente o pesquisador responsável e sua equipe tiveram acesso.

#### **3.6.2 Riscos e benefícios**

Os participantes do estudo e seus familiares não tiveram benefícios diretos visto se tratar de um estudo que se baseia em dados retrospectivos. Outros indivíduos que venham a ser tratados futuramente, porém, poderão se beneficiar do retorno social que a pesquisa venha a gerar – em particular aos pacientes portadores de aneurismas cerebrais na artéria carótida interna, em segmento clinóideo. Os dados provenientes da participação no estudo poderão promover mudanças significativas no manejo terapêutico desses pacientes, a fim de evitar procedimentos cirúrgicos e/ou endovasculares desnecessários. Quanto a possíveis riscos aos quais o participante esteve sujeito – por se tratar de um estudo que envolve a análise de dados dos prontuários médicos – esteve a quebra de sigilo e confidencialidade dos dados, ainda que de maneira não-intencional, entretanto o pesquisador responsável e sua equipe fizeram todos os esforços possíveis para que evitar que isso ocorresse e não foi

relatado durante a condução do estudo desvios de protocolo ou quebra acidental de confidencialidade de dados.

### **3.6.3 Termo de consentimento livre e esclarecido**

Para que fosse realizado o estudo envolvendo espécimes cadavéricos, um familiar do potencial participante (com óbito confirmado) forneceu seu consentimento por meio do TCLE, após receber informações detalhadas por parte do pesquisador responsável (ou de um profissional da equipe por ele designado) sobre o estudo e decidir sobre a participação ou não. O familiar foi informado sobre todos os aspectos pertinentes ao estudo que fossem relevantes para a participação, ou seja, o pesquisador responsável ou o profissional da equipe por ele designado explicou detalhadamente todos os objetivos, riscos e benefícios da participação, as garantias de confidencialidade e a possibilidade de retirar o consentimento a qualquer momento, por qualquer motivo, sem qualquer prejuízo, a fim de que possa ou não concordar voluntariamente em participar do estudo. O modelo do TCLE se encontra no APÊNDICE 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para a etapa retrospectiva foi solicitada e aprovada a dispensa de TCLE pelo comitê de ética acima referenciado.

### **3.6.4 Sigilo dos dados do participante de pesquisa**

Somente o pesquisador responsável e os membros da equipe designados para o estudo tiveram acesso aos dados coletados dos prontuários dos pacientes, a fim de garantir a confidencialidade e a segurança dos dados dos participantes da pesquisa. O acesso a todos os arquivos foi controlado, estando sob responsabilidade do pesquisador responsável a manutenção de condições que permitissem o armazenamento adequado das informações do estudo.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Etapa Anatômica

As disseções microcirúrgicas foram realizadas em 10 cabeças cadavéricas adultas, nos dois hemisférios. Imagem representativa dos achados é indicada na **Figura 18**.

A visualização das imagens obtidas durante as disseções microcirúrgicas indica que houve uma íntima relação entre a intersecção do III nervo craniano ou nervo oculomotor (NO) e a ACI, o qual sempre cruza todo o diâmetro da ACI transversalmente na posição exata onde encontra-se a membrana carótido-oculomotora aderida à parte superior do NO e à ACI nos 20 espécimes dissecados (**Figura 18A**).

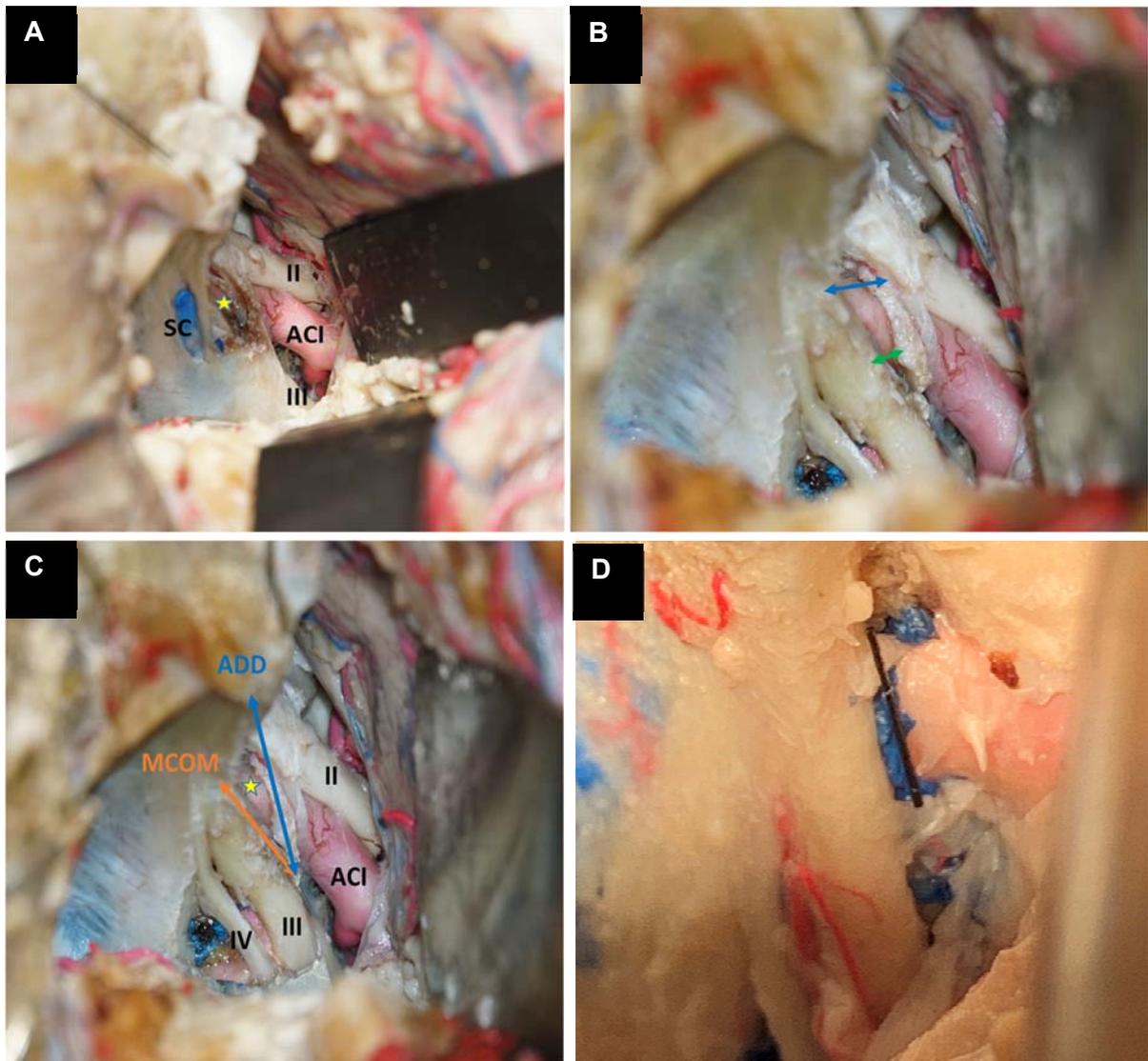
Em todos os espécimes foi observado e documentado o limite superior do seio cavernoso e a distinção entre o seio cavernoso e o colar carotídeo (**Figura 18B**).

O ADP, em todos os espécimes anatômicos estudados, apresentou-se como limite superior do seio cavernoso (**Figura 18C**).

Em todos os espécimes observamos a presença do colar carotídeo, o prolongamento dural advindo da membrana carótida-oculomotor, estendendo-se superiormente, recobrando a ACI clinóidea até próximo ou até ligar-se ao anel dural distal (**Figura 18D**).

Entre o colar carotídeo e a ACI clinóidea frequentemente encontramos o plexo venoso clinóideo, rede de veias anastomóticas com o seio cavernoso, entretanto não contidas no seio cavernoso.

O ADP ou membrana carótido-oculomotora, em todos os espécimes estudados apresentou-se como uma membrana de tecido conjuntivo ligada ao bordo superior do NO e à ACI, sempre presente exatamente na intersecção da ACI ao III nervo craniano, fato que proporciona a conclusão de que em identificando-se esta intersecção, identifica-se o limite superior do seio cavernoso na ACI paraclinóidea.



**Figura 18 – Imagens representativas das dissecções cirúrgicas.** As dissecções microcirúrgicas foram realizadas em 10 cabeças cadavéricas adultas, totalizando 20 hemisférios. **A)** Imagem representativa das dissecções cirúrgicas após clinoidectomia anterior com evidência de ADD e membrana carótido-oculomotora – não dissecados, artéria carótida interna (ACI) em C5 (estrela) e C6, nervos cranianos II e III (ou nervo oculomotor - NO) e seio cavernoso (SC) exposto propositalmente após fenestração de sua parede lateral. **B)** Distância entre os anéis durais superior e inferior medidas na parede superior ou anterior da ACI clinóidea (seta azul) e na parede inferior ou posterior da ACI clinóidea (seta verde) evidenciando a conformação diagonal dos anéis durais além de sua íntima proximidade na parede posterior ou inferior da ACI, característica anatômica que dificulta a exata localização de AI localizados na parede posterior ou inferior da ACI paraclinóidea **C)** Membrana carótido-oculomotora (MCOM), anel dural distal (ADD) e segmento clinóideo (C5) da ACI (estrela). Ênfase na intersecção do NO e ACI paraclinóidea, na qual há o cruzamento de todo o diâmetro da ACI

pelo NO, delimitando o teto real do seio cavernoso e, portanto, distinguindo precisamente a ACI cavernosa, inferiormente ao bordo superior do NO, da ACI clinóidea, superiormente ao bordo superior do NO, através da identificação desta intersecção. **D)** Presença do colar carotídeo, com evidência de plexo venoso peri cavernoso ascendendo pouco acima da MCOM, sem porém fazer parte do seio cavernoso. Distância virtual entre o III nervo craniano (lateralmente) e a ACI paraclinoidea (medialmente), cruzada em todo o seu diâmetro pelo III nervo craniano. Ênfase no fio de nylon 4.0 (preto) fotografado exatamente na MCOM ressaltando o limite superior real do seio cavernoso (SC).

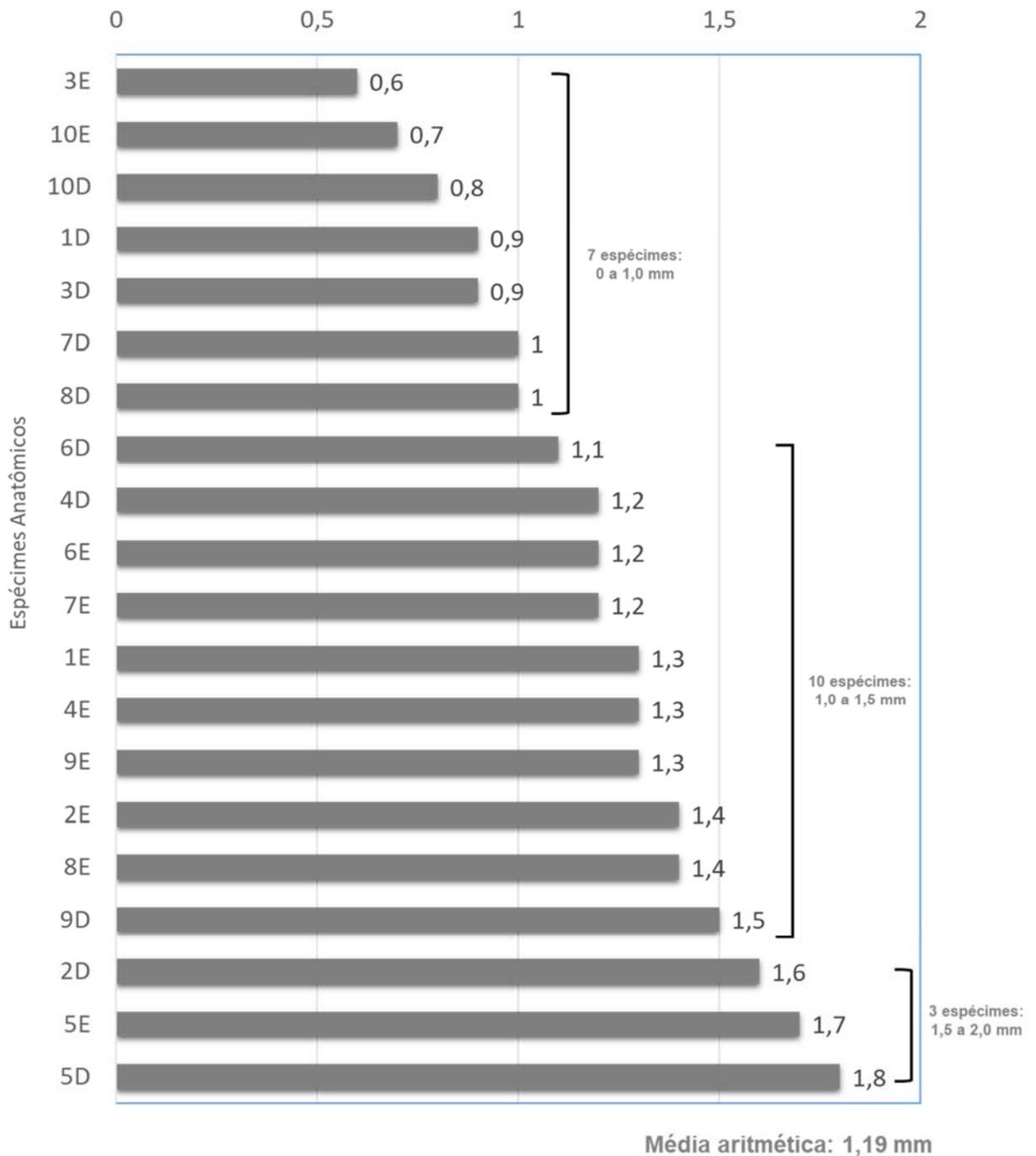
A intersecção entre o terceiro nervo craniano e a ACI foi analisada nos 20 espécimes dissecados e correlacionada a membrana carótido-oculomotora, mensurando a distância entre a ACI, o nervo oculomotor (NO) e a membrana carótido-oculomotora em toda a extensão da circunferência carotídea (**Tabela 3**).

Dentre os vinte hemisférios encefálicos de espécimes anatômicos dissecados neste estudo, em dezesseis ou 80% deles houve evidência da presença de um cavo carotídeo (CC). Em 4 hemisférios dissecados, ou 20%, não houve evidência da presença de um cavo carotídeo (**Tabela 3**).

A medida das distâncias entre a ACI e o nervo oculomotor (NO) nos 20 espécimes dissecados determinada pela medida exata na superfície linear de intersecção entre o NO, lateralmente, e a ACI, medialmente, com indicação de mensuração da menor distância existente entre ambas as estruturas anatômicas revelou uma média aritmética de 1,19 mm (variando de 0,6 mm à 1,8 mm) (**Tabela 3 e Figura 19**).

**Tabela 3** – Medida da distância entre a ACI e NO e a Membrana carótida-oculomotor em toda a extensão da circunferência carotídea dos espécimes estudados

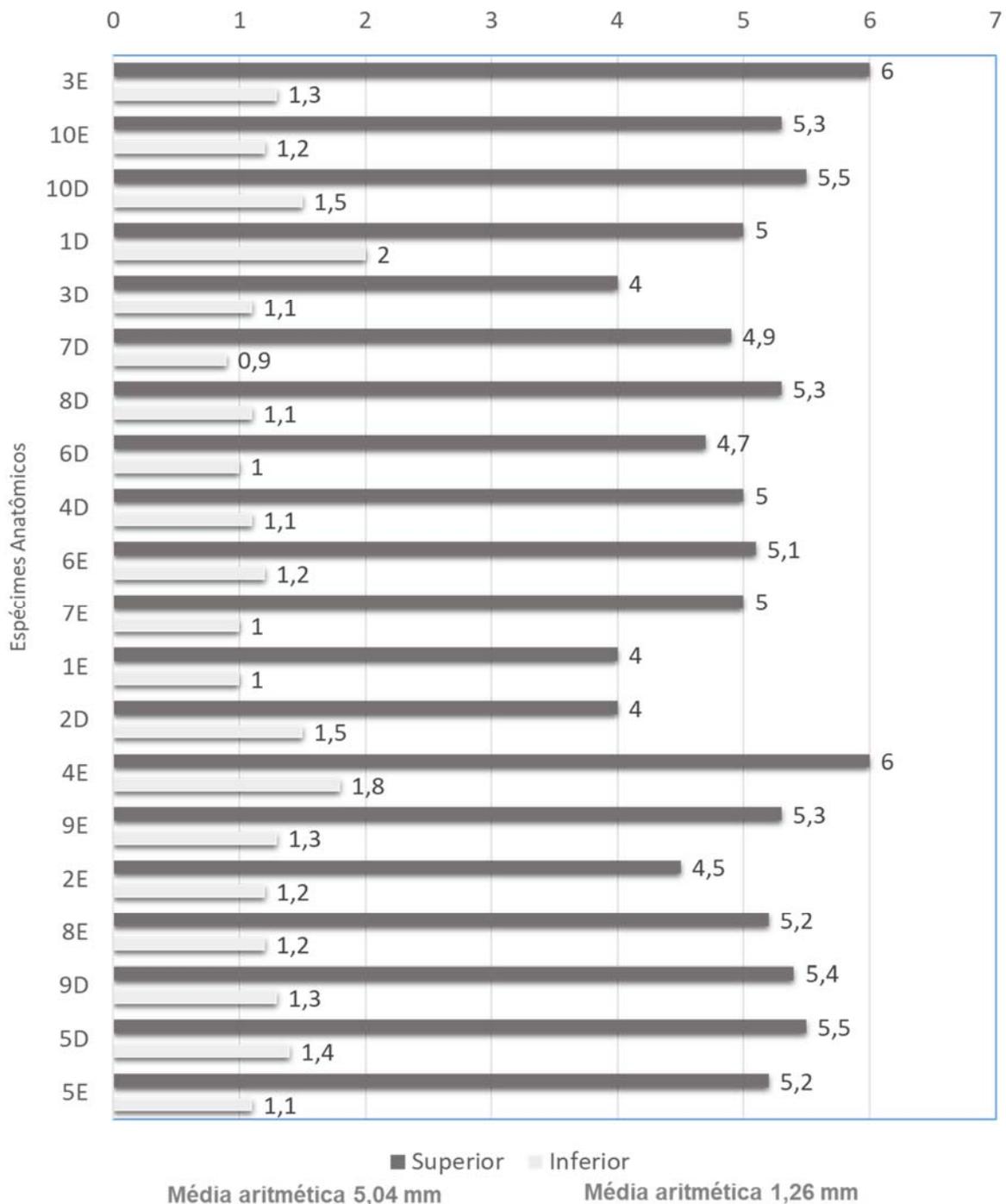
Espécimes	Cavo carotídeo	Distância inter anéis superior (mm)	Distância inter anéis inferior (mm)	Distância ACI x NO (mm)
1D	S	5	2	0,9
1E	S	4	1	1,3
2D	S	4	1,5	1,6
2E	S	4,5	1,2	1,4
3D	N	4	1,1	0,9
3E	S	6	1,3	0,6
4D	S	5	1,1	1,2
4E	S	6	1,8	1,3
5D	S	5,5	1,4	1,8
5E	N	5,2	1,1	1,7
6D	S	4,7	1	1,1
6E	S	5,1	1,2	1,2
7D	S	4,9	0,9	1
7E	S	5	1	1,2
8D	S	5,3	1,1	1
8E	S	5,2	1,2	1,4
9D	S	5,4	1,3	1,5
9E	N	5,3	1,3	1,3
10D	S	5,5	1,5	0,8
10E	N	5,3	1,2	0,7
<b>TOTAL 10 espécimes</b>	<b>S: 16 N:04</b>	<b>5,045</b>	<b>1,26</b>	<b>1,195</b>



**Figura 19** – Distância (mm) entre artéria carótida interna (ACI) e nervo ocular (NO) nos espécimes estudados com estratificação por faixa.

A média aritmética das distâncias entre os anéis durais, distal e proximal, medidas na parede superior ou anterior da ACI foi de 5,04 mm (variando de 4 mm à 6 mm), enquanto a média aritmética das distâncias entre os anéis durais, distal e proximal, medidas na parede inferior ou posterior da ACI foi de 1,26 mm (variando de

0,9 mm à 2 mm). Há, portanto, uma conformação anatômica entre os anéis durais e a ACI de modo que a distância, quando medida nas paredes anterior ou superior e lateral da ACI, é aproximadamente 4 vezes maior entre os anéis durais quando comparada à mesma medida nas paredes inferior ou posterior e medial da ACI, onde os anéis estão muito mais próximos e virtualmente fundidos (**Tabela 3 e Figura 20**).



**Figura 20** – Distância (mm) inter anéis superior e inferior nos espécimes estudados

Estes resultados em conjunto nos permitem concluir que existe uma proximidade entre os anéis na parede inferior ou posterior da ACI e a interseção entre o NO e a ACI pode ser considerada um marco anatômico para a identificação exata dos aneurismas paraclinóideos distinguindo-os entre intracavernosos, transicionais ou extracavernosos.

Esse conhecimento, se confirmado a partir de achados radiológicos, biomodelos tridimensionais e dados cirúrgicos pode auxiliar o diagnóstico e evitar a exploração cirúrgica para confirmar a topografia do aneurisma, diminuindo os riscos de uma exposição cirúrgica desnecessária para os casos de aneurismas localizados no segmento cavernoso da ACI, com risco desprezível de HSA. Além disso, a construção de biomodelos 3D pode trazer a possibilidade de comparação do modelo com a estrutura real, antes de fazer a intervenção, nos casos de aneurismas classificados como superior ou extracavernoso, reduzindo o tempo que o paciente fica em cirurgia e evitando surpresas devido à interpretação limitadas de uma imagem 2D em termos de escala, formato e posição das estruturas.

## 4.2 Etapa Radiológica

A confirmação da hipótese anatômica realizada a partir das disseções microcirúrgicas de aneurismas cadavéricos se deu por meio de estudo radiológico em 34 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 10 e 80 anos, portadores de um total de 42 aneurismas cerebrais em topografia de ACI, localizados em segmentos carotídeos cavernoso distal, clinóideo, cavo carotídeo e oftálmico, com aneurismas rotos ou não-rotos tratados ou acompanhados no Setor de Neurocirurgia Vascular da Disciplina de Neurocirurgia, no Hospital São Paulo (EPM – UNIFESP).

Todos os pacientes já com o diagnóstico, ou suspeita diagnóstica, de aneurisma intracraniano em topografia de ACI paraclinóidea, tendo aceitado participar do estudo, foram submetidos a exame de tomografia computadorizada (TC) de crânio, utilizada para segmentação e reconstrução tridimensional óssea na impressão 3D e RM associada a Angio RM em aparelho de 3 Tesla, sob protocolo de sequências conforme pormenorizado anteriormente. Informações completas dos pacientes incluídos no estudo estão dispostas na **Tabela 4**.

Dentre 42 aneurismas estudados, 23 (54,76%) eram localizados na ACI direita, 19 (45,23%) AI na ACI esquerda. Seis pacientes (17,6%) apresentavam aneurismas múltiplos. Trinta e três pacientes eram do sexo feminino (97,05%), portadores de 41 (97,61%) AI, e um do sexo masculino (2,95%), portador de 1 (2,39%) AI. A idade dos pacientes variou entre trinta e dois anos e setenta e sete anos, sendo a média aritmética de 52,2 anos de idade.

Os AI foram encontrados em ACI paraclinóidea direita em 54,76% dos casos e em ACI paraclinóidea esquerda em 45,23% dos casos.

A média aritmética dos tamanhos dos AI foi de 3,69 mm (variando de 1,5 mm à 7 mm).

Quanto à localização dos AI paraclinóideos relacionados às superfícies das paredes da ACI, dentre os 42 aneurismas, 20 (47,6%) estavam localizados na parede medial e inferior da ACI; 11 (26,19%) localizavam-se na parede medial da ACI; 2 (4,76%) estavam na parede superior e medial da ACI; 5 (11,90%) do total estavam na parede superior da ACI; 2 (4,76%) estavam na parede superior e lateral; e 2 (4,76%) estavam na parede inferior da ACI.

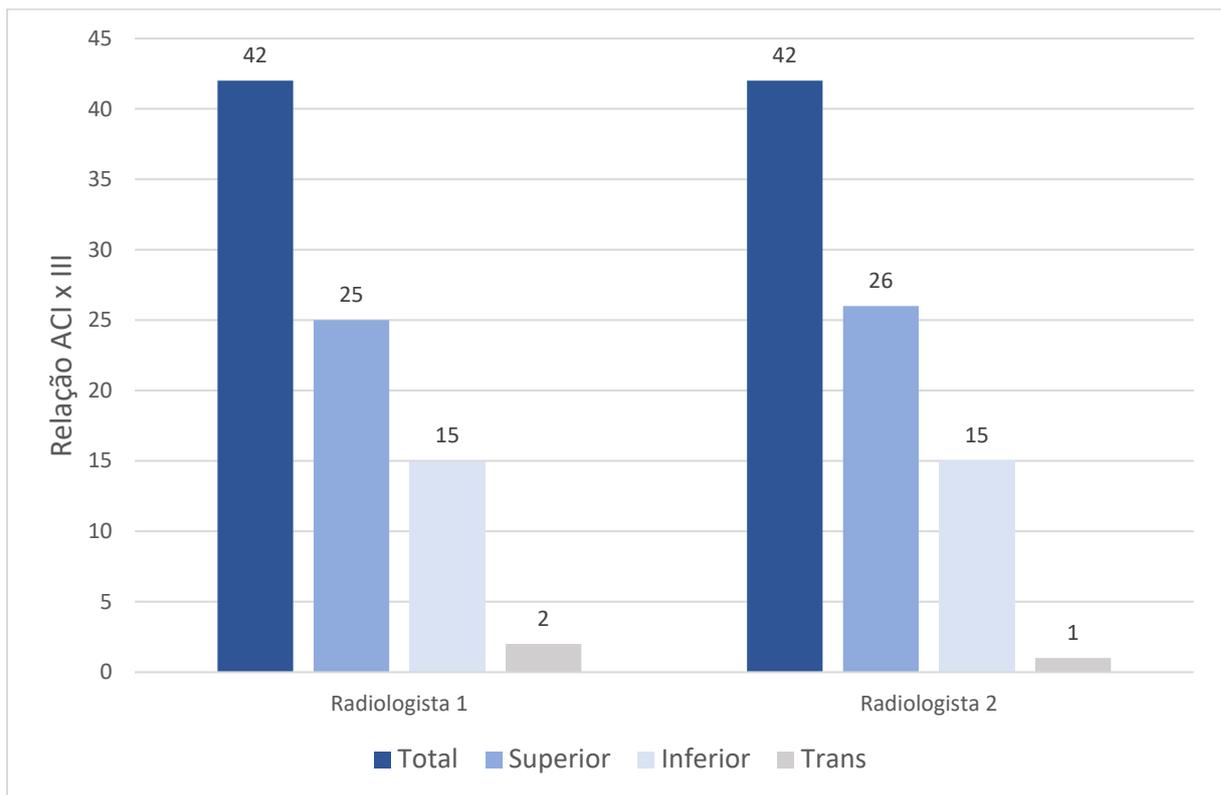
Após a confirmação diagnóstica do AI paraclinóideo, este era avaliado separadamente por 2 neurorradiologistas distintos os quais tinham como protocolo a descrição da lateralidade, tamanho e localização quanto à parede da ACI ao qual pertencia.

Os avaliadores classificaram os aneurismas de acordo com a sua relação entre colo aneurismático e a intersecção entre o NO e a ACI, em superiores, transicionais ou inferiores ao limite superior do III nervo craniano (**Tabela 4 e Figura 21**).

Em meio aos 42 aneurismas, o neurorradiologista 1, classificou 25 (59,5%) como superiores, 15 (35,71%) como inferiores e 2 (4,76%) como transicionais.

Para o neurorradiologista 2, 26 (61,9%) dos AI foram classificados como superiores ao nível da intersecção do NO com a ACI, 15 (35,71%) dos AI foram classificados como inferiores ao nível do NO em sua intersecção com a ACI e 1 (2,38%) foi classificado como transicional.

Os resultados em conjunto demonstram que houve uma correspondência entre os neurorradiologistas em 38 (90,5%) dos aneurismas intracranianos classificados. Houve discordância em 4 (9,5%) AI, classificados diferentemente pelos neurorradiologistas.



**Figura 20 - Aneurisma paraclinóideo avaliado por dois neurorradiologistas de modo cego e independente.** Os avaliadores classificaram os aneurismas de acordo com a sua relação entre colo aneurismático e a intersecção entre o NO e a ACI, em superiores, transicionais ou inferiores ao limite superior do III nervo craniano.

Tabela 4 – Características, classificação e tratamento dos aneurismas paracardíacos estudados

D	Idade	Sexo	Aneurismas				Classificação Clássica do Aneurisma		Biomodelo Tridimensional		Compatibilidade de classificação clássica com o paradigma biomodelo	Tratamento microcirúrgico vascular intracraniano por clipagem	
			Número	Orientação	Lado	Tamanho (mm)	Radiologista 1	Radiologista 2	DIST. ACI x III DIR (mm)	DIST. ACI x III ESQ (mm)			Classificação do aneurisma pelo paradigma do biomodelo
MAS	46	F	1	I	ESQ	4	INF	INF	1,3	1,1	INF	NAO	
ASD	77	F	1	I	DR	4	SUP	SUP	1,3	1,3	SUP	SM	
MLS	36	F	1	I	DR	4	INF	INF	1,2	0,9	INF	SM	
SLT	61	F	1	I	ESQ	4	SUP	SUP	1,0	0,9	SUP	SM	
APAS	50	F	1	I	DR	4	INF	INF	1,0	1,1	SUP	SM*	
MIRA	52	F	1	I	DR	4	SUP	SUP	1,2	1,4	SUP	SM	
MDM	55	F	3	I	D/ BILATERAL E/ BILATERAL	4	D- SUP	E: INF	1,3	0,9	SUP	SM	
IND	69	F	1	II	ESQ	3	SUP	E: INF	1,6	1,4	INF	SM	
VLS	43	F	1	I	DR	4	SUP	SUP	1,2	0,9	SUP	SM	
RHM	44	F	1	I	DR	4	SUP	SUP	1,2	0,8	SUP	SM	
MFO	64	F	1	I	DR	2	INF	INF	1,6	1,1	INF	NAO	
FALJ	55	F	1	III	DR	3	TRANS	TRANS	1,1	0,9	TRANS	NAO	
ENGR	55	F	1	III	DR	3	SUP	SUP	0,9	0,8	SUP	SM	
ENGR	55	F	1	III	DR	3	SUP	SUP	0,8	0,7	SUP	SM	
RSA	36	F	1	V	ESQ	7	SUP	SUP	0,8	0,7	SUP	SM	
MAB	59	F	2	V	DR	6	SUP	SUP	0,9	1,7	SUP	SM	
LEPRM	42	F	1	I	DR	3	SUP	SUP	0,4	0,9	INF	NAO	
ZAC	69	F	1	I	DR	2	SUP	INF	1,8	0,9	INF	NAO	
FRC	39	F	1	I	DR	4	SUP	INF	1,5	0,7	INF	SM	
LCAB	45	F	3	III	ESQ	1,5	D- SUP	D- SUP	1,3	1,6	SUP	SM	
EGLL	45	F	2	IV	D/ BILATERAL E/ BILATERAL	3	D- SUP	D- SUP	1,1	0,8	SUP	SM	
ENRP	53	F	2	IV	D/ BILATERAL E/ BILATERAL	2	D- SUP	E: SUP	1,1	0,8	SUP	SM	
CAIS	51	F	1	III	ESQ	3	D- INF	INF	0,8	0,7	INF	SM*	
CCH	46	F	1	I	DR	3	INF	INF	1,1	1,3	INF	SM	
LMI	76	F	1	VI	ESQ	3	SUP	SUP	1,1	N	SUP	SM	
WLL	66	F	1	III	ESQ	2,5	INF	INF	0,6	0,7	INF	SM	
SGCS	59	F	1	I	DR	3	INF	INF	2,6	2,1	SUP	SM*	
ACR	32	F	2	IV	D/ BILATERAL E/ BILATERAL	6	INF	INF	0,9	0,6	INF	NAO	
JCM	43	M	1	IV	ESQ	5	E: SUP	SUP	0,8	0,9	SUP	SM	
VGF	33	F	1	VI	ESQ	3	INF	INF	1,9	1,0	SUP	SM	
SSSA	56	F	2	V	D/ BILATERAL E/ BILATERAL	3,4	D- INF	INF	1,2	1,1	INF	NAO	
CAUA	62	F	1	I	DR	3,8	E: SUP	SUP	2,1	0,7	INF	SM	
KCC	38	F	1	I	ESQ	4	INF	INF	1,1	0,9	SUP	SM	
ES	73	F	1	III	ESQ	4	SUP	SUP	0,6	0,5	SUP	SM	
MCDG	56	F	1	II	DR	5	SUP	SUP	0,4	1,3	SUP	SM	
TOTAL 34 pacientes	52,16	M:1 / F: 41	42	I: MED / INF: 20 - 47,6%; II: MED / SUP: 2 - 4,76%; III: DR: 23 - 54,76%; ESQ: 5 - 11,9%; IV: SUP: 19 - 45,23%; MULTIT: 6 - 17,84%; V: SUP: 2 - 4,76%; VI: INF: 3 - 7,14%;		3,695	SUP: 25 - 59,5%; INF: 15 - 35,71%; TRANS: 2 - 4,76%	SUP: 26 - 61,9%; INF: 15 - 35,71%; TRANS: 1 - 2,38%	1,176 (34 pacientes)	1,005 (33 pacientes)	SUP: 26 - 61,9%; INF: 15 - 35,71%; TRANS: 1 - 2,38%	SIM:36; SIM*: 4; NAO 2	Chirurgico: 23 (20 pacientes) / Ndo Chirurgico: 19 pacientes
Aneurismas classificados pelo paradigma biomodelo como SUPERIOR	51,88	M:1 / F: 25	26	I: MED / INF: 11 - 42,3%; II: MED / SUP: 2 - 7,69%; III: MED: 8 - 30,76%; V: SUP E LAT: 1 - 3,8%;		3,99	SUP: 23 ; INF: 3	SUP: 25 ; INF: 1	1,118 (26 pacientes)	Não se aplica	SUP	SIM:23; SIM*: 2; NAO 1	SIM:22; NAO:4
Aneurismas classificados pelo paradigma biomodelo como INFERIOR	52,4	F:15	15	I: MED / INF: 9 - 60%; II: MED: 2 - 13,33%; IV: SUP: 1 - 6,66%; V: SUP E LAT: 1 - 6,66%; VI: INF: 2 - 13,33%;	DR	3,22	SUP: 2 ; INF:12; TRANS:1	SUP: 1 ; INF: 14	Não se aplica	1,005 (15 pacientes)	INF	SIM:12; SIM*: 2; NAO 1	SIM:1; NAO:14
Aneurismas classificados pelo paradigma biomodelo como TRANSICIONAL	56	F	1	III: MED	DR	3	TRANS	TRANS	1,1	0,9	TRANS	SIM	NAO

### 4.3 Etapa da Validação com o Biomodelo - Impressão Tridimensional (3D):

Todos os 42 aneurismas intracranianos incluídos no estudo, primeiramente submetidos à TC, RM e Angio RM 3 Tesla, avaliados e classificados segundo os dois neurorradiologistas, tiveram seus arquivos radiológicos volumétricos segmentados através de software e exportados digitalmente para impressão de biomodelos tridimensionais com completa fidedignidade à anatomia dos pacientes.

Durante o processo de segmentação de imagens, as estruturas anatômicas tiveram suas imagens adquiridas de distintas sequências da RM e Angio RM 3 Tesla e aplicada fusão para obtenção da sequência adequada específica para a estrutura anatômica analisada.

No processamento digital das imagens, realizamos a medida das distâncias entre a ACI e o III nervo craniano, ou nervo oculomotor, bilateralmente nos 34 pacientes incluídos no estudo (**Tabela 4**).

A média aritmética das distâncias entre a ACI direita e o NO foi de 1,176 mm (variando de 0,4 mm à 2,6 mm). A média aritmética das distâncias entre a ACI esquerda e o NO foi de 1,009 mm (variando de 0,5 mm à 2,1 mm).

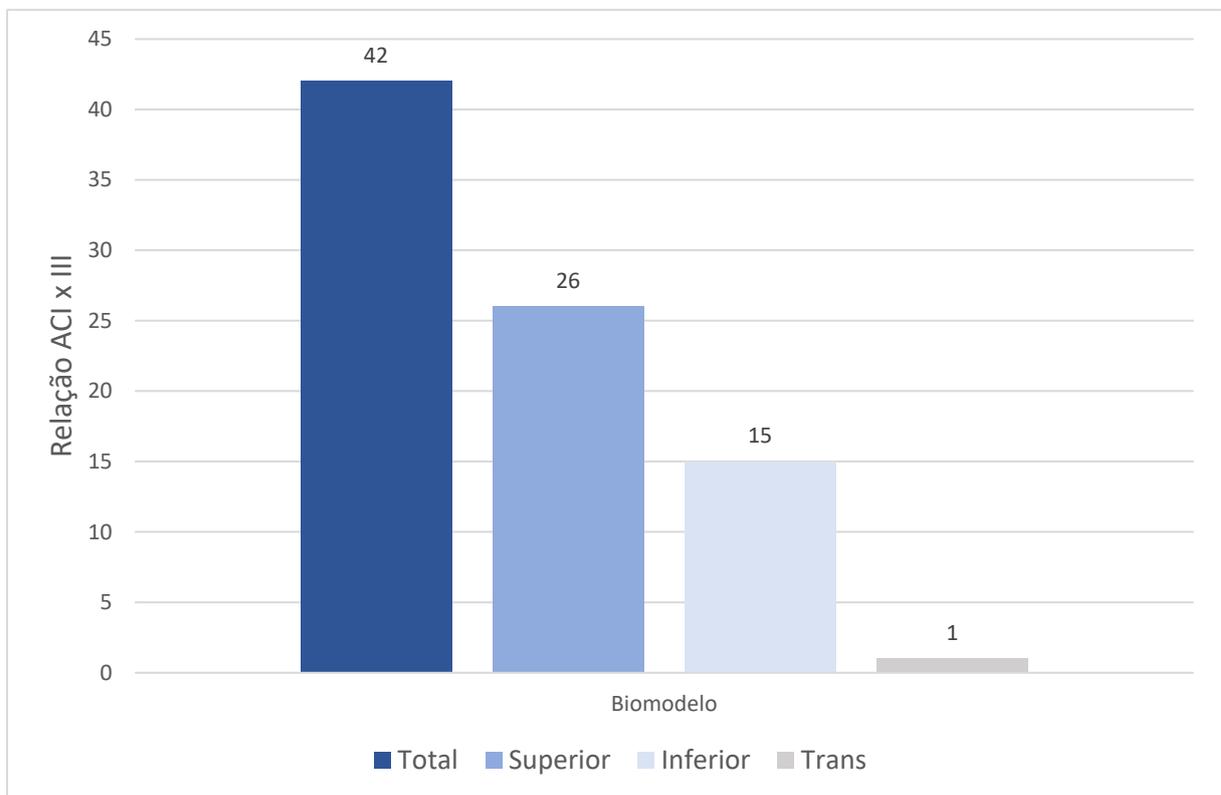
Dentre as medidas das distâncias entre a ACI esquerda e o NO, consideramos o total de 33 pacientes tendo em vista que em um dos pacientes, após a segmentação e fusão de imagens, no lado esquerdo, o qual não constava aneurisma intracraniano paraclinóideo, a visualização acurada do bordo superior do III nervo craniano em seu trajeto cavernoso no ponto de intersecção com a ACI não foi adequada. Portanto, este lado foi excluído da avaliação.

Após a confecção dos biomodelos tridimensionais através da impressão 3D, para cada paciente incluso no estudo, as avaliações e classificações dos AI foram comparadas ao biomodelo tridimensional específico ao aneurisma em questão.

Desta forma, as avaliações e classificações dos neurorradiologistas foram julgadas compatíveis ou incompatíveis tendo como parâmetro o biomodelo tridimensional impresso, o qual, dotado de total fidedignidade anatômico-radiológica,

não deixa dúvida quanto à avaliação de cada aneurisma estudado, classificando-os como superiores, inferiores ou transicionais à extremidade superior do III nervo craniano em sua intersecção com a ACI (**Tabela 4**).

Ao observar os biomodelos tridimensionais obtivemos 26 (61,9%) aneurismas classificados como superiores ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI, 15 (35,71%) dos AI classificados como inferiores ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI e 1 (2,38%) AI classificado como transicional, tendo seu colo aneurismático no mesmo nível do bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI (**Figura 22**).



**Figura 22** – Classificação dos aneurismas paraclinóideo pelo autor do trabalho baseado no processamento das imagens de TC, RM e Angio RM 3 Tesla e análise do biomodelo tridimensional a partir da impressão 3D.

#### 4.3.1 Classificação dos AI

**Extracavernoso ou Superior (Tabela 4 – destaque azul escuro)**

O aneurisma intracraniano (AI) em topografia paraclinóidea da ACI é considerado extracavernoso quando está localizado superiormente ao bordo ou limite superior do III nervo craniano ou NO em sua intersecção com a ACI, uma vez que a membrana carótida-oculomotora é considerada o limite superior do seio cavernoso.

Dentre os 26 pacientes com AI classificados como extracavernosos, 25 (96,16%) eram em pacientes do sexo feminino e 1 (3,84%) em paciente do sexo masculino. A faixa etária média foi de 51,88 anos (variando de 32 à 77 anos), com média e variação semelhantes aos da população total do estudo.

Quanto à topografia na ACI paraclinóidea, 15 (57,7%) estava localizado na ACI direita enquanto 11 (43,3%) na ACI esquerda.

Dos vinte e seis AI classificados como extracavernosos ou superiores 11 (42,3%) estavam localizados na parede medial e inferior da ACI, 2 (7,69%) estavam localizados na parede medial e superior da ACI, 8 (30,76%) estavam localizados na parede medial da ACI, 2 (7,69%) estavam localizados na parede superior e lateral da ACI e 3 (11,53%) estavam localizados na parede superior ou anterior da ACI.

Quanto ao tamanho do AI, a média foi de 3,99 mm (variando de 1,5 mm à 7 mm) sendo pouco superior à média geral do estudo (3,695 mm).

A média das distâncias entre a ACI e o NO foi de 1,18 mm (variando de 0,4 mm à 2,1 mm), muito semelhante à média geral do estudo (1,176 mm).

Nenhum AI classificado como extracavernoso ou superior ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI estava localizado na parede inferior ou posterior da ACI.

#### **Intracavernoso ou Inferior (Tabela 4 – destaque azul médio)**

O aneurisma intracraniano (AI) em topografia paraclinóidea da ACI é considerado intracavernoso quando está localizado inferiormente ao bordo ou limite superior do III nervo craniano ou NO em sua intersecção com a ACI, uma vez que a membrana carótida-oculomotora é considerada o limite superior do seio cavernoso.

Dentre os 15 pacientes, presentes em nosso estudo, com AI classificados como intracavernosos, todos eram em pacientes do sexo feminino. A faixa etária média foi

de 52,4 anos (variando de 33 à 76 anos), com média e variação semelhantes aos da população total do estudo.

Quanto à topografia na ACI paraclinóidea, 7 (46,66%) estava localizado na ACI direita enquanto 8 (53,33%) na ACI esquerda.

Dos quinze AI classificados como intracavernosos ou inferiores 9 (60%) estavam localizados na parede medial e inferior da ACI, 2 (13,33%) estavam localizados na parede medial da ACI, 1 (6,66%) estava localizado na parede superior e lateral da ACI, 1 (6,66%) estava localizado na parede superior ou anterior da ACI e 2 (13,33%) estavam localizados na parede inferior ou posterior da ACI.

Quanto ao tamanho do AI, a média foi de 3,22 mm (variando de 2 mm à 5 mm) sendo pouco inferior à média geral do estudo (3,695 mm).

A média das distâncias entre a ACI e o NO foi de 1,006 mm (variando de 0,4 mm à 2,1 mm), pouco inferior à média geral do estudo (1,176 mm).

Dentre os AI em topografia da parede inferior ou posterior da ACI, todos foram classificados como intracavernosos ou inferiores ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI.

#### **Transicional (Tabela 4 – destaque azul claro)**

Os AI em topografia paraclinóidea da ACI considerados transicionais são aqueles cujo colo aneurismático, quando comparado ao bordo ou limite superior do nervo oculomotor em sua intersecção com a ACI, apresenta parte superior e parte inferior.

Dentre os 42 AI estudados, apenas 2 aneurismas foram considerados transicionais, sendo que destes, 1 foi considerado transicional em unanimidade, por ambos os neurorradiologistas e pela avaliação do biomodelo tridimensional. Neste caso, o AI era em ACI direita, em topografia da parede medial da ACI, a distância entre a ACI e o NO foi de 1,1 mm, compatível com a média (1,176 mm), e o tamanho do AI era de 3 mm (média de 3,695 mm).

O AI transicional restante o foi assim considerado apenas pelo neurorradiologista 1, tendo sido classificado como inferior ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI tanto pelo neurorradiologista 2 quanto pela avaliação do biomodelo tridimensional. Neste caso, o AI era em ACI esquerda, em topografia da parede superior ou anterior da ACI, a distância entre a ACI e o NO foi de 0,8 mm, compatível com a média (1,009 mm), e o tamanho do AI era de 2 mm (média de 3,695 mm).

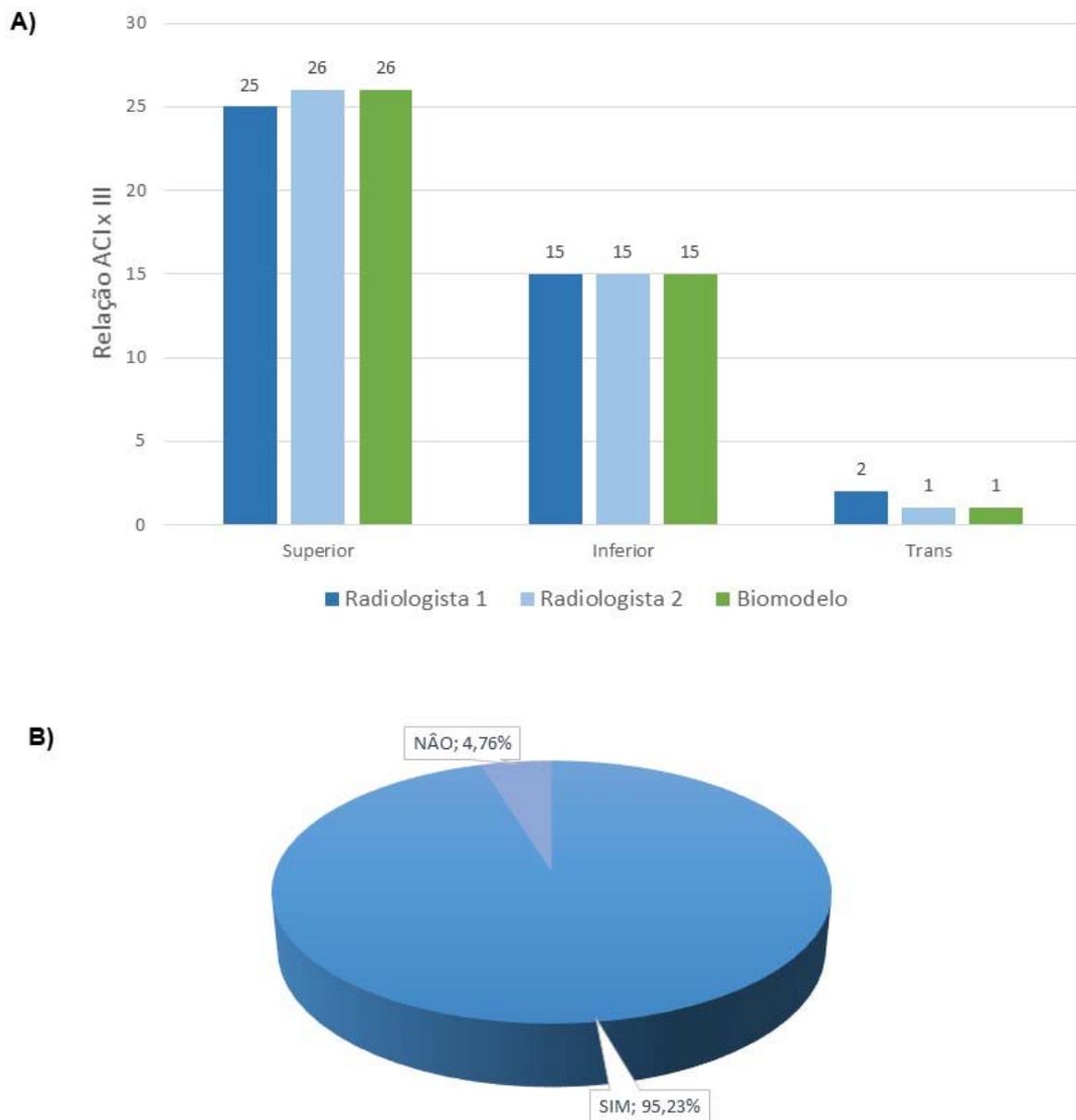
Uma vez considerado transicional, não é possível definir com assertividade se o aneurisma é intra ou extracavernoso.

#### **4.3.2 Compatibilidade entre as classificações Neurorradiológicas e o Biomodelo Tridimensional:**

Tendo em vista que a avaliação e a classificação de todos os quarenta e dois aneurismas intracranianos (AI) em topografia paraclinóidea da ACI alocados em nosso estudo foi realizada por 3 distintos métodos, sendo a análise duplo-cega realizada por dois neurorradiologistas diferentes e a comparação desta com a análise do biomodelo tridimensional a partir da impressão 3D, realizada pelo autor principal, realizamos uma avaliação da compatibilidade entre elas (**Tabela 5 e Figuras 23A e 23B**).

**Tabela 5** - Comparação dos dois modelos de classificação dos aneurismas (classico e biomodelo) considerando a relação entre colo aneurismático e a intersecção entre o NO e a ACI. A classificação foi determinada em superior, inferior ou transicional ao limite superior do III nervo craniano.

ID Paciente	Radiologista 1	Radiologista 2	BiomodeloTridimensional	Compatibilidade
<b>Casos de compatibilidade total</b>				
MAS	INF	INF	INF	SIM
ASD	SUP	SUP	SUP	SIM
MLS	INF	INF	INF	SIM
SLT	SUP	SUP	SUP	SIM
MFRA	SUP	SUP	SUP	SIM
MDM	D: SUP	SUP	SUP	SIM
	E: INF	E: INF	INF	SIM
NRD	SUP	SUP	SUP	SIM
VLS	SUP	SUP	SUP	SIM
RMM	INF	INF	INF	SIM
FAJL	TRANS	TRANS	TRANS	SIM
EMGR	SUP	SUP	SUP	SIM
RSA	SUP	SUP	SUP	SIM
MAB	SUP	SUP	SUP	SIM
FRC	SUP	SUP	SUP	SIM
	D: SUP	D: SUP	SUP	SIM
LCAB	D: SUP	D: SUP	SUP	SIM
	E: SUP	E: SUP	SUP	SIM
	D: SUP	SUP	SUP	SIM
EMRP	D: INF	INF	INF	SIM
	E: INF	INF	INF	SIM
CMS	INF	INF	INF	SIM
OCH	SUP	SUP	SUP	SIM
LMM	INF	INF	INF	SIM
SGCS	INF	INF	INF	SIM
ACR	D: SUP	SUP	SUP	SIM
	E: SUP	SUP	SUP	SIM
JCM	SUP	SUP	SUP	SIM
VGf	INF	INF	INF	SIM
SSSA	D: INF	INF	INF	SIM
	E: SUP	SUP	SUP	SIM
CMLA	INF	INF	INF	SIM
KOC	SUP	SUP	SUP	SIM
ES	SUP	SUP	SUP	SIM
MCDG	SUP	SUP	SUP	SIM
<b>Casos de compatibilidade subtotal/parcial</b>				
APAS	INF	SUP	SUP	SIM*
ZAC	SUP	INF	INF	SIM*
EGJL	E: TRANS	INF	INF	SIM*
WML	INF	SUP	SUP	SIM*
<b>Casos de incompatibilidade</b>				
MIFO	INF	INF	SUP	NÃO
LBDRM	SUP	SUP	INF	NÃO



**Figura 23 – Comparação entre a classificação dos aneurismas paraclinóideo pelos dois neurorradiologistas, de modo cego e independente e a classificação pelo biomodelo tridimensional impresso. A)** Os radiologistas, de modo cego e independente, classificaram os aneurismas de acordo com a sua relação entre colo aneurismático e a intersecção entre o NO e a ACI, em superiores, transicionais ou inferiores ao limite superior do III nervo craniano enquanto o autor do trabalho classificou os aneurismas baseado no processamento das imagens de TC, RM e Angio RM 3 Tesla e análise do biomodelo tridimensional a partir da impressão 3D. **B)** Porcentagem de casos comparáveis e incompatíveis.

### 4.3.3 Compatibilidade Total entre os 3 Avaliadores

Dentre os 42 casos, 40 (95,23%) foram considerados compatíveis sendo que destes, 36 (90%) obtiveram total compatibilidade nas 3 (neurorradiologista 1 / neurorradiologista 2 / biomodelo 3D) avaliações e classificações e 4 (10%) obtiveram compatibilidade de 2 entre os 3 avaliadores (neurorradiologista 1 ou neurorradiologista 2 compatível com o biomodelo 3D), sendo que o biomodelo tridimensional é o parâmetro de acerto tendo em vista sua total acurácia e fidedignidade anatômico-radiológica.

### 4.3.4 Compatibilidade Subtotal entre os 3 Avaliadores:

Dentre os 4 (10%) casos julgados com a compatibilidade subtotal (compatibilidade entre 2 dos 3 avaliadores) faz-se necessária análise pormenorizada destes casos.

**Caso 1:** AI de 4 mm, em topografia de parede medial e inferior da ACI direita, com distância de 1 mm entre o NO intracavernoso e a ACI, classificado como intracavernoso ou inferior pelo neurorradiologista 1 e extracavernoso ou superior por ambos, neurorradiologista 2 e biomodelo 3D.

**Caso 2:** AI de 2 mm, em topografia de parede medial e inferior da ACI direita, com distância de 1,8 mm entre o NO intracavernoso e a ACI, classificado como extracavernoso ou superior pelo neurorradiologista 1 e intracavernoso ou inferior por ambos, neurorradiologista 2 e biomodelo 3D.

**Caso 3:** AI de 2 mm, em topografia de parede superior da ACI esquerda, com distância de 0,8 mm entre o NO intracavernoso e a ACI, classificado como transicional pelo neurorradiologista 1 e intracavernoso ou inferior por ambos, neurorradiologista 2 e biomodelo 3D.

**Caso 4:** AI de 2,5 mm, em topografia de parede medial da ACI esquerda, com distância de 2,1 mm entre o NO intracavernoso e a ACI, classificado como

intracavernoso ou inferior pelo neurorradiologista 1 e extracavernoso ou superior por ambos, neurorradiologista 2 e biomodelo 3D.

É importante ressaltar que em todos os casos houve concordância entre o neurorradiologista 2 e o biomodelo tridimensional, sendo que em todos o discordante foi o neurorradiologista 1.

É relevante destacar o fato de em três dos quatro casos o tamanho do aneurisma foi de 2 mm.

Por fim, no caso 4, temos ainda uma variação anatômica relacionada a um paciente asiático, o que pode explicar o caso com maior distância entre o NO e a ACI, único neste estudo. Esta maior distância tende a dificultar a avaliação de relação entre a ACI, colo aneurismático e NO.

#### **4.3.5 Incompatibilidade entre os 3 Avaliadores**

Dois aneurismas (4,76%) foram considerados incompatíveis, pois mesmo apesar de terem apresentado compatibilidade entre ambos os neurorradiologistas, não estavam de acordo com o biomodelo tridimensional, parâmetro fidedigno quanto à anatomia do paciente es estudo.

No primeiro caso, os neurorradiologistas classificaram o aneurisma como intracavernosos ou inferior ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI, enquanto a análise do biomodelo comprovou que o aneurisma estudado era extracavernoso ou superior ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI. Este caso evidenciou aneurisma em topografia de parede medial da ACI direita, com tamanho de 2 mm e distância entre o NO e a ACI de 1,6 mm.

No segundo caso, os neurorradiologistas classificaram o aneurisma como extracavernosos ou superior ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI, enquanto a análise do biomodelo comprovou que o aneurisma estudado era intracavernoso ou inferior ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI. Este caso evidenciou aneurisma em topografia de parede medial e inferior da ACI direita, com tamanho de 3 mm e distância entre o NO e a ACI de 0,4 mm.

Os resultados em conjunto indicam que, na impossibilidade de identificação direta do ADP, a identificação do limite superior do III nervo craniano imediatamente lateral à ACI, em todo seu diâmetro, e a distância entre o III nervo craniano e a ACI podem ser consideradas um marco para delimitação do teto do seio cavernoso distinguindo ACI intracavernosa e ACI extracavernosa uma vez que as medidas foram próximas tanto nos 20 hemisférios encefálicos dissecados em 10 espécimes anatômicos (média distância de 1,19 mm - variando de 0,6 mm à 1,7 mm) quanto nos 34 pacientes estudados radiologicamente (média de distância de 1,09 mm - variando de 0,4 mm à 2,6mm).

#### 4.4 Etapa Cirúrgica

Dentre os 42 aneurismas estudados, 19 (45,23%) não foram submetidos ao tratamento microcirúrgico e 23 (54,76%) foram submetidos ao tratamento microcirúrgico vascular intracraniano por clipagem (**Tabela 4 e Figura 24A**).

##### **Casos não submetidos ao tratamento cirúrgico**

Em meio aos 19 casos não submetidos ao tratamento microcirúrgico, 14 (73,68%) foram classificados em unanimidade pelos 3 avaliadores como intracavernosos ou inferiores ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI, 1 (5,26%) foi classificado em unanimidade como transicional e 4 (21,05%) foram classificados como extracavernosos ou superiores ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI (**Tabela 4 e Figura 24B**).

Dentre os quatro casos classificados como extracavernosos e, mesmo assim, não submetidos ao tratamento microcirúrgico, 1 (25%) foi classificado em unanimidade como extracavernoso ou superior ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI e mediante a não anuência do paciente, não foi submetido ao tratamento microcirúrgico. Ainda neste grupo, 2 (50%) apresentavam compatibilidade subtotal em sua classificação pelos três avaliadores e 1 (25%) era incompatível em suas classificações pelos três avaliadores. Portanto, dentre os quatro, 3 (75%) destes aneurismas, mesmo classificados como superiores em avaliação do biomodelo tridimensional, o parâmetro fidedigno à anatomia do paciente, não foram submetidos ao tratamento microcirúrgico como clipagem aneurismática uma vez que havia a mínima dúvida quanto ao diagnóstico preciso da localização visto incompatibilidade ou compatibilidade subtotal nas classificações dos três avaliadores (**Tabela 4 e Figura 24B**).

##### **Casos submetidos ao tratamento cirúrgico**

Todos os aneurismas com intenção de tratamento, levados à microcirurgia foram tratados e clipados com êxito. Angiografia pós operatória foi realizada em todos os pacientes, para avaliar evidência de aneurisma residual. Não houve evidência de aneurisma residual. Destes, 22 (95,65%) foram classificados como extra cavernosos ou superiores ao limite superior do NO em sua intersecção com a ACI e 1 (4,34%) outrora classificado como intracavernoso ou inferior ao limite superior do NO em sua

intersecção com a ACI foi submetido a tratamento por microcirurgia vascular intracraniana, especificamente, porque este paciente era portador de uma lesão expansiva extra axial em asa menor do osso esfenoide, assoalho medial da fossa craniana média, do mesmo lado do aneurisma em questão, o qual durante a cirurgia teve verificada e confirmada sua localização intracavernosa após a realização da clinoidectomia anterior intradural e incisão do anel dural distal com exposição da ACI clinóidea, mobilização lateral da mesma e verificação da inexistência do aneurisma em topografia de paredes medial ou inferior da ACI e cavo carotídeo. Houve exposição de ADP e não foi identificado aneurisma acima do ADP (**Tabela 4 e Figura 24C**).

Unicamente pelo fato de haver uma lesão expansiva exercendo efeito de massa sobre o parênquima cerebral, com indicação irrefutável de cirurgia, este caso de aneurisma considerado intracavernoso foi incluído no grupo cirúrgico e confirmada sua localização extracavernosa (**Tabela 4 e Figura 24C**).

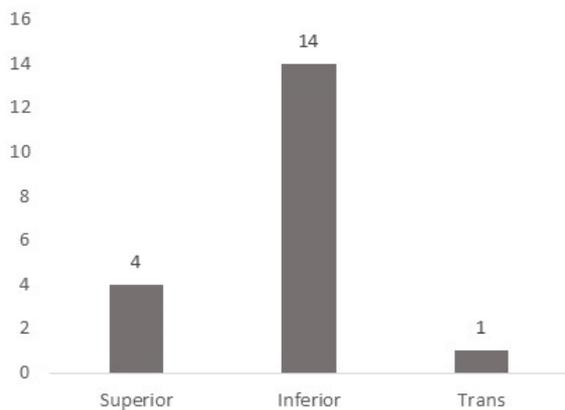
Em resumo, os dados de 23 aneurismas submetidos ao tratamento microcirúrgico vascular intracraniano por clipagem confirmaram a classificação do aneurisma como extracavernoso corroborando os achados nos espécimes anatômicos e nas análises radiológicas e biomodelo tridimensional impresso que indicam que a distância entre o III nervo craniano e a ACI pode ser um marco para delimitação do teto do seio cavernoso distinguindo ACI intracavernosa e ACI extracavernosa.

A)



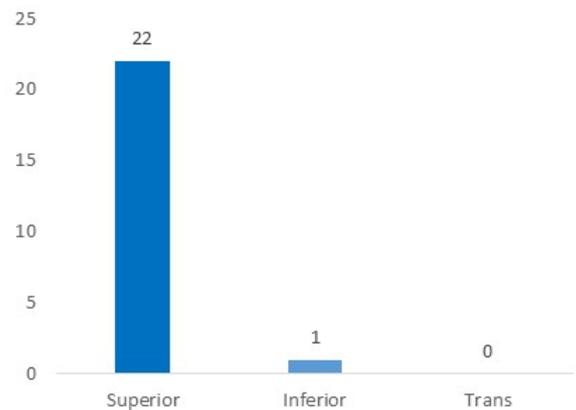
B)

Classificação dos AI Não cirúrgicos



C)

Classificação dos AI Cirúrgicos



**Figura 24 – Tratamento dos aneurismas paraclinóides incluídos no estudo.** A) Porcentagem e número absoluto de casos operados e não operados. A classificação do aneurisma foi determinada em superior, inferior ou transicional ao limite superior do III nervo craniano considerando a relação entre colo aneurismático e a intersecção entre o NO e a ACI nos casos não cirúrgicos (B) e cirúrgicos (C). O único caso de aneurisma intracraniano intracavernoso submetido ao tratamento microcirúrgico teve confirmada sua localização intracavernosa, compatível com as classificações dos neurorradiologistas e do biomodelo impresso. Neste caso, o paciente foi levado à neurocirurgia tendo em vista ser portador de uma lesão neoplásica extra axial em topografia de assoalho da fosse média compatível com meningioma apresentando invasão da parede lateral do seio cavernoso, ipsilateral ao AI estudado.

## 5 DISCUSSÃO

A exata localização de um aneurisma cerebral paraclinóideo é primordial ao diagnóstico acurado, gestão de risco e planejamento terapêutico. A clara dicotomia entre a apresentação clínica, o tratamento, a evolução e as consequências advindas de um AI paraclinóideo intracavernoso ou extracavernoso exige um método diagnóstico acurado para essa distinção, previamente ao tratamento.

A absoluta certeza de um AI em segmento da ACI contido no seio cavernoso (C4) dirime todo o risco relacionado à hemorragia subaracnóidea (HSA)<sup>183</sup>, por outro lado, a existência de um AI em topografia extracavernosa da ACI traz consigo todos os riscos e consequências relacionados à história natural de uma HSA<sup>184</sup>.

A HSA decorrente da ruptura de um aneurisma cerebral permanece, atualmente, como uma doença extremamente letal e incapacitante, fato corroborado por estudos recentes evidenciando que cerca de 12% dos casos de HSA evoluem à óbito antes de chegar ao hospital<sup>185</sup>. Em linhas gerais, 25% dos pacientes acometidos falecerão e 50% dos sobreviventes permanecerão com algum déficit neurológico persistente<sup>186,187</sup>. A incidência da HSA anual decorrente de aneurisma cerebral varia bastante a depender da região global. Japão e Finlândia apresentam alta incidência, podendo chegar à 22.5 casos por 100.000 habitantes. América Central e América do Sul apresentam baixa incidência, podendo atingir 2 casos por 100.000 habitantes, enquanto as demais regiões apresentam risco intermediário de HSA, avaliado em 9,1 casos por 100.000 habitantes<sup>188,189</sup>.

A certeza da localização de um aneurisma cerebral em topografia de ACI intracavernosa, ou seja, proximalmente à membrana carótido-oculomotora, permite concluirmos tratar-se de um aneurisma em segmento cavernoso da ACI (C4), o qual apresenta risco desprezível de HSA e tratamento majoritariamente conservador, exceto em casos específicos nos quais: o crescimento aneurismático leva a um efeito compressivo sobre estruturas neurais contidas no seio cavernoso e à dor retro orbitária de tratamento medicamentoso ineficaz; ou quando há erosão do sulco carotídeo na parede do osso esfenoide, com invasão aneurismática do seio esfenoidal, podendo ocasionar epistaxe maciça; ou na vigência de ataques

isquêmicos transitórios, ou mesmo isquemia cerebral causada por êmbolos originados em AI cavernoso <sup>190</sup>.

Por outro lado, a confirmação de um aneurisma cerebral localizado distalmente à membrana carótido-oculomotora (MCOM) permite a conclusão diagnóstica de uma lesão vascular com potencial real para HSA, tanto por tratar-se de aneurismas supraclinóideos intradurais (C6), ou AI paraclinóideos localizados no cavo carotídeo intradural, ou no segmento clinóideo (C5) da artéria carótida interna, ou ainda aneurismas transicionais, os quais possuem uma parte do aneurisma intracavernoso e outra porção aneurismática extracavernosa, atravessando a MCOM. Esses aneurismas tendem a se comportar como aneurismas intracranianos não cavernosos. Portanto, devido ao risco aumentado de HAS, esses aneurismas não devem ser tratados de forma conservadora, mas sim reparados.

Aneurismas transicionais têm estreita relação com a MCOM, podendo se estender em qualquer direção através da membrana. A escolha de um reparo anatômico para classificação dos AI paraclinóideos tem grande impacto na classificação dos AI paraclinóideos transicionais. A depender do reparo escolhido, esses aneurismas podem ser chamados de aneurismas intracavernosos erroneamente, sendo assim considerados como tendo uma baixa incidência de HSA <sup>125,190</sup>.

O grande desafio imposto ao tratarmos deste assunto é o fato de que, até o momento, apenas a exploração neurocirúrgica poderia confirmar com precisão a topografia intracavernosa ou extracavernosa de um AI paraclinóideo.

Contudo, a exploração e o tratamento cirúrgico oferecem grande risco ao paciente. O dano mais importante e frequente da cirurgia de um AI paraclinóideo são os déficits visuais pós-operatórios. O excesso de dissecação da MCOM pode causar piora visual pós-operatória. A incidência de déficits visuais após o tratamento de AIs paraclinóideo por microcirurgia pode ocorrer em até 30% dos aneurismas operados. Um outro estudo mostrou que aproximadamente 17% dos pacientes com aneurismas paraclinoideos intradurais não-rotos operados permaneceram com deficiência visual por aproximadamente 2 anos após a cirurgia <sup>137,191</sup>.

Dessa forma, eticamente, o neurocirurgião confronta um grande dilema ao propor o tratamento microcirúrgico, com todos os riscos a ele atribuídos. Também é um risco propor o tratamento conservador, sem a certeza de que realmente este aneurisma não carrega o risco de uma HSA também. O pior dos cenários seria submeter o paciente ao tratamento microcirúrgico para um aneurisma em ACI cavernosa (C4), localizado abaixo da MCOM, ou deixar de tratar um aneurisma paraclinóideo em ACI extracavernosa (C5/C6).

Inúmeras foram as tentativas de topografar, com exatidão, os AI paraclinóideos no intuito da definição se estes aneurismas teriam ou não o potencial para evoluir com HSA. As técnicas não-invasivas atuais de neuroimagem para AI incluem principalmente angiografias por RM ou por TC, angiografia de subtração digital intra-arterial e ultrassonografia Doppler transcraniana <sup>192</sup>. Apesar da existência de várias técnicas propostas para o diagnóstico preciso do AI paraclinóideo, nenhuma delas se mostrou significativamente efetiva e confiável, uma vez que usaram séries de casos com uma amostragem muito restrita, com fraco embasamento estatístico, baseadas em reparos anatômicos equivocados, ou que não foram confirmadas cirurgicamente. A escolha do exame diagnóstico assertivo depende do reparo anatômico eleito para classificação do AI. Embora alguns pesquisadores relatem a utilidade de exames radiológicos para classificação desses AI, os *landmarks* são sinais indiretos e o local exato em que a ACI penetra na dura-máter não é claramente compreendido, dificultando assim o diagnóstico.

Inicialmente, a proposta de correlação entre a artéria oftálmica e o aneurisma paraclinóideo em visão angiográfica sagital era utilizada<sup>151</sup>, porém a ampla variabilidade para origem dessa artéria levou essa hipótese ao descrédito. É sabido que em 92% dos casos a artéria oftálmica emerge da ACI imediatamente distal ao anel dural distal. No entanto, em 8% dos pacientes, a artéria oftálmica emerge da ACI em segmento clinóideo ou cavernoso, fato que impossibilita a utilização na emergência da artéria oftálmica como reparo anatômico confiável na localização exata de um AI paraclinóideo <sup>1-3,150</sup>.

Através da utilização da tomografia computadorizada (TC) e angio TC, foram propostas correlações entre a topografia do AI paraclinóideo e o PCA, o tubérculo

selar, o pilar óptico ou uma indentação ou depressão na parede da ACI hipoteticamente relacionada ao ADD.

Beretta et al (2004) propôs a diferenciação de aneurismas da região paraclinóide em 4 grupos (supra-ADD, para-ADD, infra-ADD e transicional) em estudo anatômico realizado com 10 espécimes de cadáveres e posterior avaliação por radiografia em 50 crânios e 5 cabeças de espécimes cadavéricos através da identificação do ADD, plano esfenoidal, tubérculo da sela e canal óptico <sup>165</sup>. O tubérculo da sela também foi hipoteticamente relacionado ao ADD por Oikawa et al (1998) em um estudo anatômico. Entretanto, não há evidência confiável nessas correlações, tendo em vista a grande variabilidade do posicionamento do ADD na ACI e de sua fraca relação com estruturas ósseas <sup>147</sup>.

Taptas et al (1979) sugeriram a correlação entre o processo clinóide anterior (PCA) e o AI paraclinóide para classificação do AI. Entretanto, essa correlação também não se mostrou eficaz, tendo em vista grande variabilidade morfológica do PCA e da ACI <sup>150</sup>.

A identificação do pilar óptico, em estudo angio-tomográfico, correlacionado à artéria carótida interna e ao colo aneurismático foi proposta em alguns estudos. Gonzalez et al (2002) realizaram um estudo anatômico para estabelecer a relação entre o pilar óptico e o seio cavernoso em comparação com os achados angiográficos intra-operatórios e de TC de 4 pacientes com 9 aneurismas intracranianos envolvendo o segmento paraclinoide da ACI <sup>111</sup>. Hashimoto et al. (2006) também analisou o pilar óptico, em TC angiográficas axiais e em achados cirúrgicos em 17 pacientes com 18 aneurismas paraclinóides não-rotos, como *landmark* para classificar e diagnosticar o AI paraclinóide como intradural ou intradural/extradural <sup>153</sup>.

Apesar dos bons resultados obtidos nesses estudos, o fato da MCOM implantar-se diagonalmente na carótida e do pilar óptico não constituir relação com todo o diâmetro da artéria carótida interna, mas sim, apenas com a sua parede anterior e superior, diminui a especificidade desse reparo anatômico aplicado a aneurismas das paredes inferior ou posterior, medial, lateral, AI localizados no cavo carotídeo, aneurismas transicionais ou aneurismas gigantes que podem inclusive erodir o pilar óptico <sup>111,153</sup>.

A evidência de uma depressão na parede da ACI paraclinóidea observada em reconstrução 3D de angio TC foi hipoteticamente associada à impressão do anel dural distal na ACI, porém sua acurácia diagnóstica é limitada por uma amostra de apenas 5 pacientes com aneurismas e somente 1 paciente tendo sido levado à cirurgia. Houve ademais falso positivo obtidos por placas de ateroma, calcificações, artefatos ou distorções da parede da ACI na vigência de aneurismas grandes ou gigantes <sup>156</sup> .

Ito et.al. descreveram o papel da cisternografia 3D de tomografia computadorizada de contraste médio (CMECT 3-D) para localização e classificação de AI paraclinóideo. Essa técnica demonstrou relações anatômicas precisas entre a ACI, o AI paraclinóideo, o NO e a base do crânio, permitindo que essas estruturas fossem observadas a partir de quaisquer projeções desejadas. Entretanto, essa técnica tem limitações na avaliação de estruturas vasculares próximas ao osso, como o ponto de ramificação da artéria oftálmica e o limite do seio cavernoso. Além disso, o estudo foi descrito em apenas caso único, sem comprovação de evidência <sup>193</sup> .

A escolha de reparos anatômicos ósseos tais como o PCA, o tubérculo selar ou mesmo o pilar óptico não são ideais, em nossa opinião, tendo em vista a extrema variabilidade anatômica potencial na conformação dos anéis derais em relação à ACI. Ambos os anéis cruzam a ACI diagonalmente e com angulação idiossincrásica, o que inviabiliza a precisão diagnóstica topográfica dos aneurismas paraclinóideos correlacionados à reparos anatômicos indiretos e fixos.

Estudos recentes utilizam a ressonância magnética em 3 tesla para identificação do anel dural distal, correlacionando-o ao colo aneurismático. Apesar da evolução radiológica mediante a estudos através da RM 3T, tais estudos mantêm falha quando são utilizados para identificação topográfica exata de aneurismas localizados no cavo carotídeo, aneurismas transicionais e aneurismas gigantes.

Thines et.al. 2009 apresentaram estudos para identificação direta do anel dural distal (ADD) através da RM 3 tesla ponderada em sequência T2 coronal *fast spin echo*. Entretanto utilizaram apenas seis pacientes no estudo, com 7 aneurismas no total, sendo que destes apenas 2 foram tratados por técnica endovascular e 5 mantiveram seguimento conservador. Algumas limitações deste estudo incluem a reprodutibilidade dificultada para identificação exata do anel dural distal em cortes

coronais T2, assim como a identificação precisa tanto do ADD quanto da ACI e do AI com utilização de uma única sequência. É sabido que a melhor sequência para identificação do aneurisma e da artéria carótida interna é o TOF T1, não utilizada neste trabalho <sup>155</sup>.

Outro estudo, conduzido por Tsuboi et. al. 2006 refinou a utilização da RM em 3D, com injeção intravenosa de contraste em sequência TOF T1 para melhor visualização dos componentes do seio cavernoso. Neste estudo foram avaliados 21 pacientes com 24 aneurismas, sendo que apenas 7 casos foram submetidos à cirurgia <sup>194</sup>.

Hirai e colaboradores propuseram em um estudo com 11 AI operados, de 10 pacientes, determinar se a interferência construtiva 3D com contraste em estado estacionário em RM 1,5 Tesla, também com injeção intravenosa, é capaz de diferenciar entre aneurismas paraclinóides e de seio cavernoso. Após avaliação do aneurisma por dois neurorradiologistas, avaliando o limite e a intensidade do sinal do seio cavernoso, fluido cerebrospinal e da artéria carótida no lado contralateral à lesão, os aneurismas foram classificados como intradurais, parcialmente intradurais e extradurais, e todos os pacientes foram submetidos à cirurgia, confirmando a relação entre os aneurismas e a dura-máter. Apesar de bons resultados entre a avaliação radiológica e os achados cirúrgicos, o número amostral foi pequeno, não sendo possível concluir se o contraste é sempre necessário para todos os pacientes com suspeita de aneurisma paraclinóideo ou do seio cavernoso <sup>164</sup>.

Watanabe et al (2011) realizaram um estudo com 10 voluntários sadios com o objetivo de comparar a identificação do ADD através de duas diferentes sequências de corte T2 obtidos de 3D-RM em 3T, uma sequência de interferência construtiva em estado estacionário (3D-CISS) e uma sequência otimizada por contraste utilizando diferentes ângulos de aquisição (3D-SPACE), adquiridas em um único exame de RM. Não foram observadas diferenças na visualização do ADD por 3D-CISS ou por 3D-SPACE. Já a ACI pôde ser visualizada com maior clareza por 3D-SPACE, permitindo assim a identificação do ADD correlacionado com a ACI, como um reparo anatômico separando a ACI entre segmento intradural e extradural. Entretanto, além de um pequeno número de participantes incluídos nessa análise, não foi realizada a

confirmação do landmark proposto nesse estudo em casos cirúrgicos ou estudos anatômicos com espécimes cadavéricos<sup>195</sup>.

Scerbak et al. (2020) desenvolveu um método diagnóstico baseado na anatomia óssea que localiza com precisão o ADD para determinar a posição dos aneurismas paraclinóides, como intradural, extradural ou transicional, através de uma técnica que determina a posição circunferencial do AI paraclinóides relativo ao ADD, através de estudo robusto anatômico, radiológico com imagem 3D, reconstruída e clínico cirúrgico, realizado com 34 pacientes<sup>178</sup>.

Ressaltamos que, ao elegermos hipoteticamente o anel dural distal (ADD) como principal reparo anatômico na distinção de aneurismas intracranianos paraclinóides, incorremos em possível erro, falso negativo, uma vez que aneurismas em topografia de cavo carotídeo, no segmento clinóideo (C5) da ACI e/ou aneurismas transicionais estariam classificados como extradurais (sem risco associado à HSA) de maneira equivocada.

Uma revisão dos principais trabalhos publicados acerca deste tema nos permite concluir que em todos juntos, 83 pacientes foram submetidos à cirurgia e não há uma técnica ou método unânime para precisa identificação de aneurismas paraclinóides em extracavernosos ou intracavernosos.

A membrana carótida-oculomotor não pode ser identificado especificamente por nenhum método diagnóstico por imagem, pré-operatório, até o momento, tendo em vista tratar-se não propriamente de uma banda dural espessa, mas sim de uma membrana de tecido conjuntivo unindo o limite superior do NO à ACI, a membrana carótido-oculomotora (MCOM). A identificação deste reparo anatômico é de suma importância tendo em vista ser este o limite superior do seio cavernoso, delimitando, portanto, a ACI cavernosa (C4), proximalmente, da ACI clinóidea (C5), distalmente.

Em nossas disseções dos espécimes cadavéricos evidenciamos diferentes distâncias entre o ADD e a MCOM medidas nas paredes superior da ACI e inferior da ACI, com média de 5,04 mm (variando de 4mm à 6 mm) e 1,26 mm (variando de 0,9 mm à 2 mm), respectivamente, comprovando a extrema proximidade entre essas estruturas na parede inferior ou posterior da ACI. Também foi possível identificar o

limite superior do NO em sua intersecção com todo o diâmetro da ACI, uma vez que evidenciamos a média das distâncias entre o NO e a ACI, em sua intersecção, de 1,19 mm (variando de 0,6 mm à 1,7 mm) nos 20 hemisférios encefálicos dissecados em 10 espécimes anatômicos e 1,09 mm (variando de 0,4 mm à 2,6mm) e nos 67 seios cavernosos dos 34 pacientes estudados radiologicamente (em 1 caso, devido a imagem fora do protocolo proposto, resolvemos retirar da avaliação).

Essa proximidade íntima ou espaço virtual entre o ADD e a MCOM na parede inferior ou posterior da ACI exalta a importância da escolha da intersecção entre o NO e a ACI como local para a identificação exata dos aneurismas paraclinoideos, distinguindo-os entre intracavernosos, transicionais ou extracavernosos, tendo em vista que esse nervo é intimamente correlacionado à MCOM e à ACI, cruzando-a em todo seu diâmetro. A identificação do limite superior do III nervo craniano imediatamente lateral à ACI se mostrou segura na correlação entre o III nervo craniano e a ACI para identificação da MCOM e da delimitação do teto do seio cavernoso distinguindo ACI intracavernosa e ACI extracavernosa. Deste modo, esta é uma técnica de diagnóstico que se mostrou precisa, mesmo em aneurismas localizados na parede inferior ou posterior da ACI.

Assim como outros estudos micro anatômicos como os de Yasargil<sup>196</sup>, Rhoton<sup>2</sup> e Kobayashi<sup>197</sup>, neste estudo também confirmamos a existência do cavo carotídeo na maioria (80%) dos espécimes anatômicos nos quais o limite superior do seio cavernoso é formado pela membrana carótido-oclulomotora, sendo que, conseqüentemente, este reparo anatômico é o mais indicado para a distinção entre ACI cavernosa (C4) e ACI clinóidea (C5) .

Em nossa análise, realizada por 2 neurorradiologistas, que julgaram as imagens radiográficas de maneira independente e cega, e em seguida comprovado por biomodelo 3D impresso, avaliado pelo autor, neurocirurgião, também de modo independente e cego, dentre os AI julgados como compatíveis entre os 3 avaliadores, 25 eram superiores ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI. Destes 25, 22 aneurismas foram submetidos à microcirurgia vascular clipagem do aneurisma com sucesso confirmado por angiografia pós operatória. Ainda, dentre os AI julgados como compatíveis, 14 eram inferiores ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI, sendo que 1 deles foi levado ao tratamento microcirúrgico que comprovou

ser verdadeiramente intracavernoso ou inferior ao bordo superior do NO em sua intersecção com a ACI.

O julgamento de um aneurisma como transicional, infere dúvida quanto a precisão da identificação do limite exato entre a ACI cavernosa (C4) e a ACI extracavernosa (C5 e C6). Em estudos pregressos relevantes, como os de Hirai et.al.<sup>164</sup> e Gonzalez et. al.<sup>111</sup> os AI considerados ambíguos após avaliação radiológica foram 2, e no estudo de Hashimoto et. al.<sup>153</sup> 1 aneurisma foi considerado ambíguo após avaliações pelo método radiológico por ele proposto. Em nosso estudo, apenas 1 aneurisma foi julgado como transicional, motivo de potencial ambiguidade.

Em comparação aos estudos mais relevantes disponíveis até a presente data, o nosso trabalho apresenta a maior amostragem em número de aneurismas estudados por diferentes etapas de avaliação. Em estudos pregressos, a maior amostra foi também de 34 pacientes com 34 aneurismas estudados. Dentre os 42 aneurismas de 34 pacientes incluídos no nosso estudo, 23 aneurismas de 20 pacientes foram submetidos à microcirurgia vascular clipagem do AI, o que faz de nosso estudo o maior em termos de pacientes/aneurismas estudados. Nossa amostra foi abrangente e homogênea contando com pacientes adultos, majoritariamente mulheres, variando entre 32 anos e 77 anos, portadores de aneurismas intracranianos nas diversas topografias da ACI paraclinóidea sendo elas as paredes medial e inferior, medial e superior, medial, superior ou anterior, superior e lateral e inferior ou posterior. Além disso, o nosso estudo se faz único até o momento, por contemplar 4 etapas para avaliação da classificação dos AI paraclinóideos, desde a dissecação de espécimes anatômicos, passando pelo teste radiológico hipotético, comprovado por biomodelo 3D impresso, até, finalmente, a comprovação dos AI paraclinóideos superiores com o tratamento por microcirurgia. Nos demais estudos, ou associava-se dissecação à radiologia ou a radiologia à cirurgia. Em nenhum estudo foi realizada comprovação da hipótese diagnóstica, advinda da etapa radiológica, através de biomodelo tridimensional impresso.

Avanços recentes nas tecnologias de impressão 3D têm facilitado a criação de biomodelos de órgãos específicos do paciente, que desempenham um importante papel para diagnóstico e planejamento pré-operatório em diversas áreas da medicina, incluindo neurocirurgias. A avaliação por um modelo de uma estrutura anatômica em

dimensão real possibilita uma visão clínica não tão facilmente alcançada com métodos de imagem convencionais<sup>198</sup>.

Erbano et al (2013) utilizaram imagens de angiografia por TC na confecção de biomodelos 3D de aneurismas intracranianos de 3 pacientes. Os biomodelos reproduziram a localização e morfologia exatas dos segmentos arteriais adjacentes ao aneurisma e dos aneurismas intracranianos em dimensões de tamanho natural e exatamente iguais às medidas pela arteriografia de subtração digital, guiando o cirurgião até o segmento aneurismático<sup>173</sup>.

Usando imagens de origem do angiograma cerebral de um paciente pediátrico com aneurisma fusiforme do segmento supraclinóide da ACI esquerda com componente sacular, Sullivan et al (2018), confeccionaram biomodelos impressos em 3D usando um modelo de sistema replicador da vasculatura cerebral do paciente, como estratégia pré-cirúrgica bem sucedida<sup>199</sup>.

Bonda et al (2019) utilizaram um modelo 3D da cabeça de um paciente pediátrico distúrbio convulsivo secundário à meningoencefalite por herpesvírus humano 6, no planejamento pré-operatório, permitindo a identificação de vários obstáculos potenciais para uma operação tranquila, resultando em uma cirurgia real eficiente e bem-sucedida, e realizada em tempo reduzido<sup>200</sup>.

Neste estudo, a impressão 3D dos biomodelos de todos os aneurismas cerebrais estudados foi realizada para sanar um dos grandes problemas éticos apresentados pelos demais estudos. A comprovação de uma hipótese diagnóstica radiológica levantada através de um procedimento cirúrgico fere indubitavelmente a ética ao submeter o paciente aos riscos da neurocirurgia sem a certeza de que aquele aneurisma é, de fato, extracavernoso, ou seja, passível de ruptura com consequente hemorragia subaracnóide e suas letais consequências ao paciente. Nossos resultados mostraram compatibilidade total, entre as 4 avaliações, de 95,32%. Nesse sentido, a impressão 3D dos biomodelos não apenas comprova a compatibilidade das avaliações e classificações realizadas pelos dois neurorradiologistas, de maneira cega, mas também fortalece a indicação do tratamento em aneurismas comprovadamente extracavernosos através de sua total fidedignidade anatômica oriunda da RM 3 tesla.

Consideramos fundamental a fusão das imagens adquiridas a partir da TC do crânio e da RM / Angio RM 3 Tesla nas sequências T1, TOF, T2 e FIESTA para a perfeita visualização de cada estrutura em sua melhor sequência. Através dessa técnica, conseguimos observar uma estrutura anatômica em vários diferentes planos, visualizando claramente o nervo oculomotor, a artéria carótida interna, o aneurisma intracraniano, traçando uma linha entre o limite superior do NO e a ACI, comparando-a ao colo do aneurisma em estudo.

Mesmo diante de uma amostragem com AI de tamanho, em geral, pequeno, variando entre 1,5 mm e 7 mm com média amostral de 3,69 mm, apenas 1 aneurisma foi julgado como transicional, classificado após avaliação do biomodelo 3D, fato que corrobora a acurácia do método radiológico por nós proposto.

A praticidade para realização da RM/Angio RM 3T associada a facilidade para identificação radiológica dos reparos anatômicos por nós propostos e a alta confiabilidade da impressão do biomodelo 3D nos possibilita a proposição de uma classificação dos AI paraclinóideos baseada no paradigma da intersecção do NO com a ACI. Esta classificação não somente apresenta relevância clínica, uma vez que a classificação de AI superiores foi comprovada na etapa cirúrgica, mas também se revelou simples, precisa e de fácil expressão mnemônica. A partir dela, os AI paraclinóideos poderiam ser classificados em intracavernosos, extracavernosos ou transicionais.

Esse conhecimento, confirmado a partir de achados radiológicos, biomodelos tridimensionais impressos e dados cirúrgicos pode auxiliar o diagnóstico e evitar a exploração cirúrgica para confirmar a topografia do aneurisma, diminuindo os riscos de uma exposição cirúrgica desnecessária para os casos de aneurismas localizados em segmento cavernoso da ACI, com risco desprezível de hemorragia subaracnóidea. Além disso, a construção de biomodelos 3D pode trazer a possibilidade de comparação do modelo com a estrutura real, antes de fazer a intervenção, nos casos de aneurismas classificados como superior ou extracavernoso, reduzindo o tempo que o paciente fica em cirurgia e evitando surpresas devido à interpretação limitadas de uma imagem 2D em termos de escala, formato e posição das estruturas.

Dentre as limitações deste estudo, salientamos a sua natureza retrospectiva e número ainda pequeno de aneurismas. Podemos acrescentar ainda que o método de

avaliação proposto por biomodelos 3D tem um custo relativamente alto e requer um tempo consideravelmente longo para ser impresso. Além disso, em alguns casos, como ruptura de aneurisma, não é plausível considerar a impressão do biomodelo 3D. O uso de biomodelos 3D também requer que a equipe de neurorradiologistas e neurocirurgiões tenham conhecimento e prática para utilização deste modelo para classificação do AI paraclinóideos.

Entretanto, essas limitações podem ser superadas. Análises estatísticas detalhadas estão sendo realizadas e serão apresentadas quando finalizadas. Novos estudos com desenhos prospectivos ou mundo real poderão ser conduzidos a fim de complementar e/ou fortalecer os dados mencionados neste estudo, permitindo maiores correlações entre os parâmetros analisados e a utilização de software para fusão e segmentação das imagens obtidas a partir da RM 3T e Angio RM 3T podem ser realizadas de maneira célere e simplificada, podendo haver chance de prescindirmos da impressão do biomodelo tridimensional se houver escassez de tempo e recursos financeiros.

## 6 CONCLUSÕES

Nosso estudo propõe, em uma pesquisa original realizada em 4 etapas retrospectivas, uma nova classificação dos aneurismas paraclinóideos baseada em sua relação com o ponto de intersecção do nervo oculomotor e a artéria carótida interna, classificando-os em AI paraclinóideos superiores, inferiores ou transicionais de acordo com sua localização em relação ao seio cavernoso. Nosso estudo apresenta as seguintes conclusões:

Em espécimes cadavéricos, totalizando 20 seios cavernosos estudados, identificamos que o limite superior do seio cavernoso é determinado pela membrana carótido-oculomotora (MCOM), que se correlaciona intimamente à intersecção entre a artéria carótida interna e o nervo oculomotor, cruzando-a transversalmente em todo seu diâmetro;

Corroborando com a etapa anatômica, identificamos a intersecção entre o nervo oculomotor e a artéria carótida interna em imagens de ressonância magnética do encéfalo em 3 Tesla de 42 aneurismas;

A intersecção entre o nervo oculomotor e a artéria carótida interna foi estabelecida como novo *landmark* anatômico-radiológico aos aneurismas paraclinóideos quanto ao segmento carotídeo no qual estão contidos, intra ou extracavernoso;

O biomodelo 3D confirmou a precisão radiológica para exata localização dos aneurismas paraclinóideos, utilizando o novo *landmark* estabelecido;

As avaliações radiológicas e do biomodelo 3D mostraram alta compatibilidade para localização dos aneurismas paraclinóideos analisados, confirmando a credibilidade do reparo anatômico-radiológico proposto como novo *landmark* para sua classificação;

A classificação de aneurismas paraclinóideos superiores nas etapas anteriores, baseada na intersecção entre o nervo oculomotor e a artéria carótida interna, foi confirmada por procedimento cirúrgico realizado em 23 aneurismas;

Através do novo *landmark* proposto neste estudo, é possível realizar a avaliação e classificação dos aneurismas paraclinóideos, entre: extracavernoso ou superior, intracavernoso ou inferior, ou transicional. Isto, em etapa pré-operatória, evitando assim a exploração cirúrgica, e os riscos associados a

esse procedimento, resultando na escolha do tratamento indicado de acordo com o risco de hemorragia subaracnóidea decorrente da ruptura do aneurisma.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Rhoton AL, Jr. The supratentorial arteries. *Neurosurgery* 2002;51(4 Suppl):S53-120.
2. Rhoton AL, Jr. The cavernous sinus, the cavernous venous plexus, and the carotid collar. *Neurosurgery* 2002;51(4 Suppl):S375-410.
3. Rhoton AL, Jr. Aneurysms. *Neurosurgery* 2002;51(4 Suppl):S121-58.
4. 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. *The Lancet Neurology* 2011;10(7):626-636.
5. Vega C, Kwoon JV, Lavine SD. Intracranial aneurysms: current evidence and clinical practice. *Am Fam Physician* 2002;66(4):601-8.
6. Yamaura A, Ono J, Hirai S. Clinical picture of intracranial non-traumatic dissecting aneurysm. *Neuropathology* 2000;20(1):85-90.
7. Micieli JA, Newman NJ, Barrow DL, Biousse V. Intracranial Aneurysms of Neuro-Ophthalmologic Relevance. *J Neuroophthalmol* 2017;37(4):421-439.
8. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336(1):28-40.
9. Ziu E, Mesfin FB. Subarachnoid Hemorrhage. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
10. Etminan N, Dreier R, Buchholz BA, Beseoglu K, Bruckner P, Matzenauer C, Torner JC, Brown RD, Jr., Steiger HJ, Hanggi D and others. Age of collagen in intracranial saccular aneurysms. *Stroke* 2014;45(6):1757-63.
11. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol* 2016;12(12):699-713.
12. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998;339(24):1725-33.
13. Harrod CG, Batjer HH, Bendok BR. Deficiencies in estrogen-mediated regulation of cerebrovascular homeostasis may contribute to an increased risk of cerebral aneurysm pathogenesis and rupture in menopausal and postmenopausal women. *Med Hypotheses* 2006;66(4):736-56.

14. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36(12):2773-80.
15. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyänen M, Kuivaniemi H, Tromp G. Familial intracranial aneurysms. *The Lancet* 1997;349(9049):380-384.
16. Bor AS, Tiel Groenestege AT, terBrugge KG, Agid R, Velthuis BK, Rinkel GJ, Wermer MJ. Clinical, radiological, and flow-related risk factors for growth of untreated, unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2015;46(1):42-8.
17. Brown RD, Jr., Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, Meissner I, Woo D, Sauerbeck L, Broderick J. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg* 2008;108(6):1132-8.
18. Yong-Zhong G, van Alphen HA. Pathogenesis and histopathology of saccular aneurysms: review of the literature. *Neurol Res* 1990;12(4):249-55.
19. Inci S, Spetzler RF. Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis. *Surgical Neurology* 2000;53(6):530-542.
20. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Jr., Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990;73(1):37-47.
21. Goldman L, Schafer AI. Preface. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p vii.
22. Samuel N, Radovanovic I. Genetic basis of intracranial aneurysm formation and rupture: clinical implications in the postgenomic era. *Neurosurg Focus* 2019;47(1):E10.
23. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2019;393(10174):919-935.
24. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews(®)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle.

- GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
25. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, Gansevoort RT, Harris T, Horie S, Kasiske BL, Odland D, Pei Y, Perrone RD and others. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015;88(1):17-27.
  26. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32.
  27. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(5):256-65.
  28. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009;123(1):124-33.
  29. Chalouhi N, Chitale R, Jabbour P, Tjoumakaris S, Dumont AS, Rosenwasser R, Gonzalez LF. The case for family screening for intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus* 2011;31(6):E8.
  30. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology* 2013;80(23):2154-65.
  31. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol* 2013;82(10):1598-605.
  32. Ruigrok YM, Rinkel GJ. Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke* 2008;39(3):1049-55.
  33. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C, Kasuya H, Tajima A, Takahashi T, Hata A, Inoue I, Kirschek B. Association analysis of genes involved in the maintenance of the integrity of the extracellular matrix with intracranial aneurysms in a Japanese cohort. *Cerebrovasc Dis* 2009;28(2):131-4.
  34. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I. Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 2001;69(4):804-19.
  35. Frosen J, Tulamo R, Paetau A, Laaksamo E, Korja M, Laakso A, Niemela M, Hernesniemi J. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2012;123(6):773-86.

36. Bohmfalk GL, Story JL, Wissinger JP, Brown WE, Jr. Bacterial intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1978;48(3):369-82.
37. Sato T, Sasaki T, Suzuki K, Matsumoto M, Kodama N, Hiraiwa K. Histological study of the normal vertebral artery--etiology of dissecting aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44(12):629-35; discussion 636.
38. Lasheras JC. The Biomechanics of Arterial Aneurysms. *Annual Review of Fluid Mechanics* 2007;39(1):293-319.
39. Frosen J. Smooth muscle cells and the formation, degeneration, and rupture of saccular intracranial aneurysm wall--a review of current pathophysiological knowledge. *Transl Stroke Res* 2014;5(3):347-56.
40. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35(7):1254-62.
41. Bor AS, Velthuis BK, Majoie CB, Rinkel GJ. Configuration of intracranial arteries and development of aneurysms: a follow-up study. *Neurology* 2008;70(9):700-5.
42. Kilic T, Sohrabifar M, Kurtkaya O, Yildirim O, Elmaci I, Gunel M, Pamir MN. Expression of structural proteins and angiogenic factors in normal arterial and unruptured and ruptured aneurysm walls. *Neurosurgery* 2005;57(5):997-1007; discussion 997-1007.
43. Kurki MI, Hakkinen SK, Frosen J, Tulamo R, von und zu Fraunberg M, Wong G, Tromp G, Niemela M, Hernesniemi J, Jaaskelainen JE and others. Upregulated signaling pathways in ruptured human saccular intracranial aneurysm wall: an emerging regulative role of Toll-like receptor signaling and nuclear factor-kappaB, hypoxia-inducible factor-1A, and ETS transcription factors. *Neurosurgery* 2011;68(6):1667-75; discussion 1675-6.
44. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, Koch WJ, Dumont AS. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Curr Neurovasc Res* 2013;10(3):247-55.
45. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke* 2013;44(12):3613-22.

46. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, Koch WJ, Dumont AS. Biology of intracranial aneurysms: role of inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(9):1659-76.
47. Frosen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemela M, Hernesniemi J, Jaaskelainen J. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke* 2004;35(10):2287-93.
48. Munarriz PM, Gomez PA, Paredes I, Castano-Leon AM, Cepeda S, Lagares A. Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg* 2016;88:311-9.
49. Nakajima N, Nagahiro S, Sano T, Satomi J, Satoh K. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in human cerebral aneurysmal walls. *Acta Neuropathol* 2000;100(5):475-80.
50. Pera J, Korostynski M, Krzyszkowski T, Czopek J, Slowik A, Dziedzic T, Piechota M, Stachura K, Moskala M, Przewlocki R and others. Gene expression profiles in human ruptured and unruptured intracranial aneurysms: what is the role of inflammation? *Stroke* 2010;41(2):224-31.
51. Kassam A, Horowitz M, Chang YF, Peters D. Altered arterial homeostasis and cerebral aneurysms: a review of the literature and justification for a search of molecular biomarkers. *Neurosurgery* 2004;54(5):1199-11; discussion 1211-2.
52. Frosen J, Tulamo R, Heikura T, Sammalkorpi S, Niemela M, Hernesniemi J, Levonen AL, Horkko S, Yla-Herttuala S. Lipid accumulation, lipid oxidation, and low plasma levels of acquired antibodies against oxidized lipids associate with degeneration and rupture of the intracranial aneurysm wall. *Acta Neuropathol Commun* 2013;1:71.
53. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke* 2013;44(4):984-7.
54. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *The Lancet Neurology* 2014;13(4):393-404.

55. Shiue I, Arima H, Hankey GJ, Anderson CS, Group A. Modifiable lifestyle behaviours account for most cases of subarachnoid haemorrhage: a population-based case-control study in Australasia. *J Neurol Sci* 2012;313(1-2):92-4.
56. Longstreth WT, Jr., Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992;23(9):1242-9.
57. Kim DH, Van Ginhoven G, Milewicz DM. Incidence of familial intracranial aneurysms in 200 patients: comparison among Caucasian, African-American, and Hispanic populations. *Neurosurgery* 2003;53(2):302-8.
58. Pentimalli L, Modesti A, Vignati A, Marchese E, Albanese A, Di Rocco F, Coletti A, Di Nardo P, Fantini C, Tirpakova B and others. Role of apoptosis in intracranial aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2004;101(6):1018-25.
59. Rizas KD, Ippagunta N, Tilson MD, 3rd. Immune cells and molecular mediators in the pathogenesis of the abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Rev* 2009;17(5):201-10.
60. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2009;8(7):635-642.
61. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 2007;38(4):1404-10.
62. van 't Hof FN, Kurki MI, Kleinloog R, de Bakker PI, von und zu Fraunberg M, Jaaskelainen JE, Gaal EI, Lehto H, Kivisaari R, Laakso A and others. Genetic risk load according to the site of intracranial aneurysms. *Neurology* 2014;83(1):34-9.
63. Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Martin NA, Frazee J, Gonzalez NR, Sayre J, Vinuela FV. Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology* 2013;269(1):258-65.
64. Backes D, Vergouwen MD, Tiel Groenestege AT, Bor AS, Velthuis BK, Greving JP, Algra A, Wermer MJ, van Walderveen MA, terBrugge KG and others. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke* 2015;46(5):1221-6.

65. Chien A, Liang F, Sayre J, Salamon N, Villablanca P, Vinuela F. Enlargement of small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms in patients with no history of subarachnoid hemorrhage: the different factors related to the growth of single and multiple aneurysms. *J Neurosurg* 2013;119(1):190-7.
66. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2001;32(2):485-91.
67. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJ. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain* 2005;128(Pt 10):2421-9.
68. Backes D, Rinkel GJ, Laban KG, Algra A, Vergouwen MD. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016;47(4):951-7.
69. Etminan N, Rinkel GJ. Cerebral aneurysms: Cerebral aneurysm guidelines—more guidance needed. *Nat Rev Neurol* 2015;11(9):490-1.
70. Chalouhi N, Jabbour P, Hasan D. Inflammation, macrophages, and targeted imaging in intracranial aneurysms. *World Neurosurg* 2014;81(2):206-8.
71. Starke RM, Chalouhi N, Ding D, Raper DM, McKisic MS, Owens GK, Hasan DM, Medel R, Dumont AS. Vascular smooth muscle cells in cerebral aneurysm pathogenesis. *Transl Stroke Res* 2014;5(3):338-46.
72. Starke RM, Raper DM, Ding D, Chalouhi N, Owens GK, Hasan DM, Medel R, Dumont AS. Tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates cerebral aneurysm formation and rupture. *Transl Stroke Res* 2014;5(2):269-77.
73. Kleinloog R, Verweij BH, van der Vlies P, Deelen P, Swertz MA, de Muijnck L, Van Damme P, Giuliani F, Regli L, van der Zwan A and others. RNA Sequencing Analysis of Intracranial Aneurysm Walls Reveals Involvement of Lysosomes and Immunoglobulins in Rupture. *Stroke* 2016;47(5):1286-93.
74. Edjlali M, Gentric JC, Régent-Rodriguez C, Trystram D, Hassen WB, Lion S, Nataf F, Raymond J, Wieben O, Turski P and others. Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms? *Stroke* 2014;45(12):3704-6.

75. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, Jr., Meissner I, Piepgras DG, Huston J, Capuano AW, Torner JC. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke* 2011;42(11):3156-62.
76. Menghini VV, Brown RD, Jr., Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Clinical manifestations and survival rates among patients with saccular intracranial aneurysms: population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurosurgery* 2001;49(2):251-6; discussion 256-8.
77. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Jr., Feinberg W and others. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1994;90(5):2592-605.
78. Colen TW, Wang LC, Ghodke BV, Cohen WA, Hollingworth W, Anzai Y. Effectiveness of MDCT Angiography for the Detection of Intracranial Aneurysms in Patients with Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *American Journal of Roentgenology* 2007;189(4):898-903.
79. Reinhold HA, West MP. Chapter 6 - Nervous System. In: Paz JC, West MP, editors. *Acute Care Handbook for Physical Therapists (Fourth Edition)*. St. Louis: W.B. Saunders; 2014. p 123-160.
80. Villablanca JP, Achiriolaie A, Hooshi P, Martin N, Duckwiler G, Jahan R, Frazee J, Gobin P, Sayre J, Viñuela F. Aneurysms of the posterior circulation: detection and treatment planning using volume-rendered three-dimensional helical computerized tomography angiography. *J Neurosurg* 2005;103(6):1018-29.
81. Lehto H, Kivisaari R, Niemelä M, Dashti R, Elsharkawy A, Harati A, Satopää J, Koroknay-Pál P, Laakso A, Hernesniemi J. Seventy aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery: anatomical features and value of computed tomography angiography in microneurosurgery. *World Neurosurg* 2014;82(6):1106-12.
82. Krisht A, Hsu S. Paraclinoid Aneurysms: Part I—Superior (True Ophthalmic) Aneurysms. *Contemporary Neurosurgery* 2019;41:1-5.
83. Coppeto JR, Chan YS. Abducens nerve paresis caused by unruptured vertebral artery aneurysm. *Surg Neurol* 1982;18(5):385-7.

84. Phan TG, Huston J, 3rd, Brown RD, Jr., Wiebers DO, Piepgras DG. Intracranial saccular aneurysm enlargement determined using serial magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* 2002;97(5):1023-8.
85. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 1993;50(3):265-8.
86. Ohno K, Suzuki R, Masaoka H, Matsushima Y, Monma S, Inaba Y. Unruptured aneurysms in patients with transient ischemic attack or reversible ischemic neurological deficit. Report of eight cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1989;91(3):229-33.
87. Etminan N, Beseoglu K, Barrow DL, Bederson J, Brown RD, Jr., Connolly ES, Jr., Derdeyn CP, Hänggi D, Hasan D, Juvela S and others. Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: proposal of an international research group. *Stroke* 2014;45(5):1523-30.
88. Greving JP, Rinkel GJ, Buskens E, Algra A. Cost-effectiveness of preventive treatment of intracranial aneurysms: new data and uncertainties. *Neurology* 2009;73(4):258-65.
89. Koffijberg H, Buskens E, Algra A, Wermer MJ, Rinkel GJ. Growth rates of intracranial aneurysms: exploring constancy. *J Neurosurg* 2008;109(2):176-85.
90. Oh SY, Lee KS, Kim BS, Shin YS. Management strategy of surgical and endovascular treatment of unruptured paraclinoid aneurysms based on the location of aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;128:72-7.
91. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360(9342):1267-74.
92. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8(5):427-33.

93. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29(8):1531-8.
94. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM and others. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362(9378):103-10.
95. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(6):1071-5.
96. Fiorella D, Lylyk P, Szikora I, Kelly ME, Albuquerque FC, McDougall CG, Nelson PK. Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2018;10(Suppl 1):i9-i18.
97. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ. A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Stroke* 2007;38(8):2346-52.
98. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, Berez AL, Tran Q, Nelson PK, Fiorella D. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery* 2009;64(4):632-42; discussion 642-3; quiz N6.
99. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(1):34-40.
100. Saatci I, Yavuz K, Ozer C, Geyik S, Cekirge HS. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(8):1436-46.
101. Day AL. Aneurysms of the ophthalmic segment. A clinical and anatomical analysis. *J Neurosurg* 1990;72(5):677-91.
102. Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL, Jr. Microsurgical anatomy of the supraclinoid portion of the internal carotid artery. *J Neurosurg* 1981;55(4):560-74.

103. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery* 1996;38(3):425-32; discussion 432-3.
104. Sekhar LN, Heros RC. Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms: a review. *Neurosurgery* 1981;8(2):248-60.
105. Joyce C, Le PH, Peterson DC. *Neuroanatomy, Cranial Nerve 3 (Oculomotor)*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
106. Joo W, Funaki T, Yoshioka F, Rhoton AL, Jr. Microsurgical anatomy of the carotid cave. *Neurosurgery* 2012;70(2 Suppl Operative):300-11; discussion 311-2.
107. Isolan GR, Vedolin L, Bertholdo D, Dini LI, Braga F, Perondi G, Antunes ACM, Lopes NMM, Stefani MA, Oppitz P and others. Anatomia Microcirúrgica e abordagens ao seio cavernoso: Um estudo tridimensional estereoscópico com correlação clínicoradiológica. *JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA* 2018;22(1):8 - 44.
108. Shapiro M, Becske T, Riina HA, Raz E, Zumofen D, Jafar JJ, Huang PP, Nelson PK. Toward an endovascular internal carotid artery classification system. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35(2):230-6.
109. Rosner SS, Rhoton AL, Jr., Ono M, Barry M. Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries. *J Neurosurg* 1984;61(3):468-85.
110. Rafiei A, Hafez A, Jahromi BR, Kivisaari R, Canato B, Choque J, Colasanti R, Fransua S, Lehto H, Andrade-Barazarte H and others. Anatomic Features of Paraclinoid Aneurysms: Computed Tomography Angiography Study of 144 Aneurysms in 136 Consecutive Patients. *Neurosurgery* 2017;81(6):949-957.
111. Gonzalez LF, Walker MT, Zabramski JM, Partovi S, Wallace RC, Spetzler RF. Distinction between paraclinoid and cavernous sinus aneurysms with computed tomographic angiography. *Neurosurgery* 2003;52(5):1131-7; discussion 1138-9.
112. Brown B, Hanel RA. Endovascular management of cavernous and paraclinoid aneurysms. *Neurosurg Clin N Am* 2014;25(3):415-24.
113. Sengupta RP, Gryspeerdt GL, Hankinson J. Carotid-ophthalmic aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39(9):837-53.

114. Hoh BL, Carter BS, Budzik RF, Putman CM, Ogilvy CS. Results after surgical and endovascular treatment of paraclinoid aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery* 2001;48(1):78-89; discussion 89-90.
115. Roy D, Raymond J, Bouthillier A, Bojanowski MW, Moumdjian R, L'Espérance G. Endovascular treatment of ophthalmic segment aneurysms with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18(7):1207-15.
116. Lai LT, Morgan MK. Outcomes for unruptured ophthalmic segment aneurysm surgery. *J Clin Neurosci* 2013;20(8):1127-33.
117. Sahlein DH, Fouladvand M, Becske T, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, Moran CJ, Woo HH, Lopes DK and others. Neuroophthalmological outcomes associated with use of the Pipeline Embolization Device: analysis of the PUFs trial results. *J Neurosurg* 2015;123(4):897-905.
118. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31(5):1054-61.
119. Elsharkawy A, Lehečka M, Niemelä M, Kivelev J, Billon-Grand R, Lehto H, Kivisaari R, Hernesniemi J. Anatomic risk factors for middle cerebral artery aneurysm rupture: computed tomography angiography study of 1009 consecutive patients. *Neurosurgery* 2013;73(5):825-37; discussion 836-7.
120. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25(7):1342-7.
121. Kim MY, Chung SY, Kim SM, Park MS, Jung SS. Determination of Aneurysmal Location with 3 Dimension-Computed Tomographic Angiography in the Microsurgery of Paraclinoid Aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc* 2007;42(1):35-41.
122. Pasqualin A, Meneghelli P, Cozzi F, Chioffi F. Outcome After Surgical Treatment of Paraclinoid Carotid Aneurysms. *Acta Neurochir Suppl* 2016;123:33-9.
123. Kamide T, Tabani H, Safaee MM, Burkhardt JK, Lawton MT. Microsurgical clipping of ophthalmic artery aneurysms: surgical results and visual outcomes with 208 aneurysms. *J Neurosurg* 2018;129(6):1511-1521.

124. Wang SS, Zhao QS, Hong JF, Zhao L, Zhang XJ, Wang RM. Microsurgical and Endovascular Treatments for Ruptured Paraclinoid Aneurysms. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2018;79(1):9-14.
125. al-Rodhan NR, Piepgras DG, Sundt TM, Jr. Transitional cavernous aneurysms of the internal carotid artery. *Neurosurgery* 1993;33(6):993-6; discussion 997-8.
126. Barami K, Hernandez VS, Diaz FG, Guthikonda M. Paraclinoid Carotid Aneurysms: Surgical Management, Complications, and Outcome Based on a New Classification Scheme. *Skull Base* 2003;13(1):31-41.
127. Batjer HH, Kopitnik TA, Giller CA, Samson DS. Surgery for paraclinoidal carotid artery aneurysms. *J Neurosurg* 1994;80(4):650-8.
128. De Jesús O, Sekhar LN, Riedel CJ. Clinoid and paraclinoid aneurysms: surgical anatomy, operative techniques, and outcome. *Surg Neurol* 1999;51(5):477-87; discussion 487-8.
129. de Moraes KR, de Aguiar PHP, Tahara A, Matsushige T, Eguchi K, Neves MF, Joseph M, Zicarelli CA, Isolan GR, Serra MVFBVF. Anatomia Microcirúrgica do Segmento Clinóide da Artéria Carótida Interna e do Cavo Carotídeo. *JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA* 2018;22(3):69 - 74.
130. Zhao J, Wang S, Zhao Y, Sui D, Zhang Y, Tang J, Lui W. Microneurosurgical management of carotid-ophthalmic aneurysms. *J Clin Neurosci* 2006;13(3):330-3.
131. Sharma BS, Kasliwal MK, Suri A, Sarat Chandra P, Gupta A, Mehta VS. Outcome following surgery for ophthalmic segment aneurysms. *J Clin Neurosci* 2010;17(1):38-42.
132. Shimizu K, Imamura H, Mineharu Y, Adachi H, Sakai C, Sakai N. Endovascular Treatment of Unruptured Paraclinoid Aneurysms: Single-Center Experience with 400 Cases and Literature Review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(4):679-85.
133. Loumiotis I, D'Urso PI, Tawk R, Cloft HJ, Kallmes DF, Kairouz V, Hanel R, Lanzino G. Endovascular treatment of ruptured paraclinoid aneurysms: results, complications, and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(4):632-7.

134. Xu J, Chen XY, Jiang DY, Li W, Zhang JM. The feasibility and efficacy of endovascular treatment for very small or tiny ruptured paraclinoid aneurysms. *Neuroradiology* 2013;55(1):77-83.
135. D'Urso PI, Karadeli HH, Kallmes DF, Cloft HJ, Lanzino G. Coiling for paraclinoid aneurysms: time to make way for flow diverters? *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(8):1470-4.
136. Horiuchi T, Yamamoto Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Ichinose S, Hongo K. Clipping Surgery for Paraclinoid Carotid Aneurysm. *Acta Neurochir Suppl* 2016;123:27-32.
137. Matsukawa H, Tanikawa R, Kamiyama H, Tsuboi T, Noda K, Ota N, Miyata S, Takeda R, Tokuda S. Risk Factors for Visual Impairments in Patients with Unruptured Intradural Paraclinoid Aneurysms Treated by Neck Clipping without Bypass Surgery. *World Neurosurg* 2016;91:183-9.
138. Horiuchi T, Goto T, Tanaka Y, Kodama K, Tsutsumi K, Ito K, Hongo K. Role of superior hypophyseal artery in visual function impairment after paraclinoid carotid artery aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2015;123(2):460-6.
139. Fulkerson DH, Horner TG, Payner TD, Leipzig TJ, Scott JA, DeNardo AJ, Redelman K, Goodman JM. Results, outcomes, and follow-up of remnants in the treatment of ophthalmic aneurysms: a 16-year experience of a combined neurosurgical and endovascular team. *Neurosurgery* 2009;64(2):218-29; discussion 229-30.
140. Nonaka T, Haraguchi K, Baba T, Koyanagi I, Houkin K. Clinical manifestations and surgical results for paraclinoid cerebral aneurysms presenting with visual symptoms. *Surg Neurol* 2007;67(6):612-9; discussion 619.
141. Kanamaru K, Araki T, Hamada K, Kanamaru H, Suzuki H. Neck clipping of paraclinoid small aneurysms. *Acta Neurochir Suppl* 2011;112:97-9.
142. Burrows AM, Brinjikji W, Puffer RC, Cloft H, Kallmes DF, Lanzino G. Flow Diversion for Ophthalmic Artery Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(10):1866-1869.
143. Yoon SJ, Shin NY, Lee JW, Huh SK, Park KY. Localization and Treatment of Unruptured Paraclinoid Aneurysms: A Proton Density MRI-based Study. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2015;17(3):180-4.

144. Huston J, 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, Weaver AL. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(9):1607-14.
145. Nagasawa S, Deguchi J, Arai M, Tanaka H, Kawanishi M, Ohta T. Topographic anatomy of paraclinoid carotid artery aneurysms: usefulness of MR angiographic source images. *Neuroradiology* 1997;39(5):341-3.
146. Kim JM, Romano A, Sanan A, van Loveren HR, Keller JT. Microsurgical anatomic features and nomenclature of the paraclinoid region. *Neurosurgery* 2000;46(3):670-80; discussion 680-2.
147. Oikawa S, Kyoshima K, Kobayashi S. Surgical anatomy of the juxta-dural ring area. *J Neurosurg* 1998;89(2):250-4.
148. Figueiredo EG, Tavares WM, Rhoton AL, Jr., De Oliveira E. Surgical nuances of giant paraclinoid aneurysms. *Neurosurg Rev* 2010;33(1):27-36.
149. Kyoshima K, Koike G, Hokama M, Toriyama T, Gibo H, Okudera H, Kobayashi S. A classification of juxta-dural ring aneurysms with reference to surgical anatomy. *J Clin Neurosci* 1996;3(1):61-4.
150. Taptas JN. Intradural and extradural ICA. *J Neurosurg* 1979;51(6):877-8.
151. Punt J. Some observations on aneurysms of the proximal internal carotid artery. *J Neurosurg* 1979;51(2):151-4.
152. Horowitz M, Fichtel F, Samson D, Purdy P. Intracavernous carotid artery aneurysms: the possible importance of angiographic dural waisting. A case report. *Surg Neurol* 1996;46(6):549-52.
153. Hashimoto K, Nozaki K, Hashimoto N. Optic strut as a radiographic landmark in evaluating neck location of a paraclinoid aneurysm. *Neurosurgery* 2006;59(4):880-95; discussion 896-7.
154. Lee N, Jung JY, Huh SK, Kim DJ, Kim DI, Kim J. Distinction between Intradural and Extradural Aneurysms Involving the Paraclinoid Internal Carotid Artery with T2-Weighted Three-Dimensional Fast Spin-Echo Magnetic Resonance Imaging. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47(6):437-41.
155. Thines L, Lee SK, Dehdashti AR, Agid R, Willinsky RA, Wallace CM, Terbrugge KG. Direct imaging of the distal dural ring and paraclinoid internal carotid artery

- aneurysms with high-resolution T2 turbo-spin echo technique at 3-T magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2009;64(6):1059-64; discussion 1064.
156. Murayama Y, Sakurama K, Satoh K, Nagahiro S. Identification of the carotid artery dural ring by using three-dimensional computerized tomography angiography. Technical note. *J Neurosurg* 2001;95(3):533-6.
  157. Matsumoto M, Mizutani T, Sugiyama T, Sumi K, Nakajo T, Arai S. Distance Between the Falciform Ligament and Distal Dural Ring as a Surgical Landmark for the Treatment of Paraclinoid Aneurysms. *World Neurosurg* 2019.
  158. Nutik S. Carotid paraclinoid aneurysms with intradural origin and intracavernous location. *J Neurosurg* 1978;48(4):526-33.
  159. Seoane E, Rhoton AL, Jr., de Oliveira E. Microsurgical anatomy of the dural collar (carotid collar) and rings around the clinoid segment of the internal carotid artery. *Neurosurgery* 1998;42(4):869-84; discussion 884-6.
  160. Liao CH, Lin CJ, Lin CF, Huang HY, Chen MH, Hsu SP, Shih YH. Comparison of the effectiveness of using the optic strut and tuberculum sellae as radiological landmarks in diagnosing paraclinoid aneurysms with CT angiography. *J Neurosurg* 2016;125(2):275-82.
  161. Inoue S, Hosoda K, Fujita A, Ohno Y, Fujii M, Sugimura K, Kohmura E. Utility of 320-detector row CT for diagnosis and therapeutic strategy for paraclinoid and intracavernous aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(3):505-14.
  162. Kawashima A, Okada Y, Hayashi M, Kawamata T, Hori T. Application of contrast-enhanced constructive interference in steady state magnetic resonance imaging to Leksell GammaPlan for localizing c2-c3 aneurysms: technical note. *Neurosurgery* 2009;65(6):E1188-90; discussion E1190.
  163. Thines L, Delmaire C, Le Gars D, Pruvo JP, Lejeune JP, Lehmann P, Francke JP. MRI location of the distal dural ring plane: anatomoradiological study and application to paraclinoid carotid artery aneurysms. *Eur Radiol* 2006;16(2):479-88.
  164. Hirai T, Kai Y, Morioka M, Yano S, Kitajima M, Fukuoka H, Sasao A, Murakami R, Nakayama Y, Awai K and others. Differentiation between paraclinoid and cavernous sinus aneurysms with contrast-enhanced 3D constructive interference in steady-state MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(1):130-3.

165. Beretta F, Sepahi AN, Zuccarello M, Tomsick TA, Keller JT. Radiographic imaging of the distal dural ring for determining the intradural or extradural location of aneurysms. *Skull Base* 2005;15(4):253-61; discussion 261-2.
166. Kanayama S, Hara T, Hamada Y, Matsumaru Y. Potential of 80-kV high-resolution cone-beam CT imaging combined with an optimized protocol for neurological surgery. *Neuroradiology* 2015;57(2):155-62.
167. Inoue T, Rhoton AL, Jr., Theele D, Barry ME. Surgical approaches to the cavernous sinus: a microsurgical study. *Neurosurgery* 1990;26(6):903-32.
168. Serafin Z, Strześniewski P, Lasek W, Beuth W. Follow-up after embolization of ruptured intracranial aneurysms: a prospective comparison of two-dimensional digital subtraction angiography, three-dimensional digital subtraction angiography, and time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neuroradiology* 2012;54(11):1253-60.
169. D'Urso PS, Thompson RG, Atkinson RL, Weidmann MJ, Redmond MJ, Hall BI, Jeavons SJ, Benson MD, Earwaker WJ. Cerebrovascular biomodelling: a technical note. *Surg Neurol* 1999;52(5):490-500.
170. Wurm G, Tomancok B, Pogady P, Holl K, Trenkler J. Cerebrovascular stereolithographic biomodeling for aneurysm surgery. Technical note. *J Neurosurg* 2004;100(1):139-45.
171. Wurm G, Lehner M, Tomancok B, Kleiser R, Nussbaumer K. Cerebrovascular biomodeling for aneurysm surgery: simulation-based training by means of rapid prototyping technologies. *Surg Innov* 2011;18(3):294-306.
172. Kimura T, Morita A, Nishimura K, Aiyama H, Itoh H, Fukaya S, Sora S, Ochiai C. Simulation of and training for cerebral aneurysm clipping with 3-dimensional models. *Neurosurgery* 2009;65(4):719-25; discussion 725-6.
173. Erbano BO, Opolski AC, Olandoski M, Foggiatto JA, Kubrusly LF, Dietz UA, Zini C, Marinho MM, Leal AG, Ramina R. Rapid prototyping of three-dimensional biomodels as an adjuvant in the surgical planning for intracranial aneurysms. *Acta Cir Bras* 2013;28(11):756-61.
174. Anderson JR, Thompson WL, Alkattan AK, Diaz O, Klucznik R, Zhang YJ, Britz GW, Grossman RG, Karmonik C. Three-dimensional printing of anatomically accurate, patient specific intracranial aneurysm models. *J Neurointerv Surg* 2016;8(5):517-20.

175. Liu Y, Gao Q, Du S, Chen Z, Fu J, Chen B, Liu Z, He Y. Fabrication of cerebral aneurysm simulator with a desktop 3D printer. *Sci Rep* 2017;7:44301.
176. Wang JL, Yuan ZG, Qian GL, Bao WQ, Jin GL. 3D printing of intracranial aneurysm based on intracranial digital subtraction angiography and its clinical application. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(24):e11103.
177. Scerrati A, Trovalusci F, Albanese A, Ponticelli GS, Tagliaferri V, Sturiale CL, Cavallo MA, Marchese E. A workflow to generate physical 3D models of cerebral aneurysms applying open source freeware for CAD modeling and 3D printing. *Interdisciplinary Neurosurgery* 2019;17:1-6.
178. Scerbak J, Lapteva O, Sahin OS, Ksanas U, Barkauskiene A, Lengvenis G, Ozaydin B, Cikla U, Baskaya MK. Identification of the Distal Dural Ring and Definition of Paraclinoid Aneurysms According to Bony Landmarks on 3-Dimensional Computed Tomography Angiography: A Cadaveric and Radiological Study. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2020;19(3):319-329.
179. Leite CdC, Amaro Junior E, Lucato LT. *Neurorradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas.*
180. Chaddad-Neto F, Doria-Netto HL, Campos-Filho JM, Ribas ES, Ribas GC, Oliveira E. Head positioning for anterior circulation aneurysms microsurgery. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72(11):832-40.
181. Chaddad-Neto F, Campos Filho JM, Dória-Netto HL, Faria MH, Ribas GC, Oliveira E. The pterional craniotomy: tips and tricks. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(9):727-32.
182. Alejandro SA, Carrasco-Hernández JP, da Costa MDS, Ferreira DS, Lima JVF, de Amorim BL, Paz-Archila JA, Chaddad-Neto F. Anterior Clinoidectomy: Intradural Step-by-Step En Bloc Removal Technique. *World Neurosurg* 2020;146:217-231.
183. Kupersmith MJ, Stiebel-Kalish H, Huna-Baron R, Setton A, Niimi Y, Langer D, Berenstein A. Cavernous carotid aneurysms rarely cause subarachnoid hemorrhage or major neurologic morbidity. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002;11(1):9-14.
184. Watanabe Y, Nakazawa T, Yamada N, Higashi M, Hishikawa T, Miyamoto S, Naito H. Identification of the distal dural ring with use of fusion images with 3D-

- MR cisternography and MR angiography: application to paraclinoid aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(4):845-50.
185. Sodhi HB, Savardekar AR, Mohindra S, Chhabra R, Gupta V, Gupta SK. The clinical profile, management, and overall outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage at the neurosurgical unit of a tertiary care center in India. *J Neurosci Rural Pract* 2014;5(2):118-26.
  186. Xu Z, Rui YN, Hagan JP, Kim DH. Intracranial Aneurysms: Pathology, Genetics, and Molecular Mechanisms. *Neuromolecular Med* 2019;21(4):325-343.
  187. Yu M, Diao Y, Sun Y, Zhang F, Pan S, Chen X, Zhou F, Zhao Y, Xu N. Evaluation of a combined approach to the correction of congenital cervical or cervicothoracic scoliosis. *Spine J* 2019;19(5):803-815.
  188. Dong J, Lu M, Lu T, Liang B, Xu J, Zhou J, Lv H, Qin J, Cai X, Huang S and others. Meta-analysis comparing zero-profile spacer and anterior plate in anterior cervical fusion. *PLoS ONE* 2015;10:p.18.
  189. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(12):1365-72.
  190. Eddleman CS, Hurley MC, Bendok BR, Batjer HH. Cavernous carotid aneurysms: to treat or not to treat? *Neurosurg Focus* 2009;26(5):E4.
  191. Ota N, Petrakakis I, Noda K, Miyazaki T, Kondo T, Kinoshita Y, Kamiyama H, Tokuda S, Tanikawa R. Predictor of Visual Impairment Following Paraclinoid Aneurysm Surgery: Special Consideration of Surgical Microanatomy Related to Paraclinoid Structures. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2020;20(1):45-54.
  192. <Wardlaw 2000.pdf>.
  193. Ito K, Hongo K, Kakizawa Y, Kobayashi S. Three-dimensional contrast medium-enhanced computed tomographic cisternography for preoperative evaluation of surgical anatomy of intradural paraclinoid aneurysms of the internal carotid artery: technical note. *Neurosurgery* 2002;51(4):1089-92; discussion 1092-3.
  194. Tsuboi T, Tokunaga K, Shingo T, Itoh T, Mandai S, Kinugasa K, Date I. Differentiation between intradural and extradural locations of juxta-dural ring aneurysms by using contrast-enhanced 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Surg Neurol* 2007;67(4):381-7.

195. Watanabe Y, Makidono A, Nakamura M, Saida Y. 3D MR cisternography to identify distal dural rings: comparison of 3D-CISS and 3D-SPACE sequences. *Magn Reson Med Sci* 2011;10(1):29-32.
196. Yasargil MG, Kasdaglis K, Jain KK, Weber HP. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. *J Neurosurg* 1976;44(3):298-302.
197. Kobayashi S, Kyoshima K, Gibo H, Hegde SA, Takemae T, Sugita K. Carotid cave aneurysms of the internal carotid artery. *J Neurosurg* 1989;70(2):216-21.
198. Mardis NJ. Emerging Technology and Applications of 3D Printing in the Medical Field. *Mo Med* 2018;115(4):368-373.
199. Sullivan S, Aguilar-Salinas P, Santos R, Beier AD, Hanel RA. Three-dimensional printing and neuroendovascular simulation for the treatment of a pediatric intracranial aneurysm: case report. *J Neurosurg Pediatr* 2018;22(6):672-677.
200. Bonda DJ, Pruitt R, Goldstein T, Varghese A, Shah A, Rodgers S. Robotic Surgical Assistant Rehearsal: Combining 3-Dimensional-Printing Technology With Preoperative Stereotactic Planning for Placement of Stereoencephalography Electrodes. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2020;19(2):190-194.

## **8 APÊNDICE**

**APÊNDICE 1** – Texto complementar de Anatomia Microcirúrgica.

**APÊNDICE 2** – Parecer Consubstanciado de Aprovação Ética.

**APÊNDICE 3** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)