

Ângelo Raimundo da Silva Neto

Influência das variantes anatômicas do sifão carotídeo e do polígono de Willis na origem de aneurismas de carótida interna-artéria comunicante posterior.

Recife

2009

Ângelo Raimundo da Silva Neto

Influência das variantes anatômicas do sifão carotídeo e do polígono de Willis na origem de aneurismas de carótida interna-artéria comunicante posterior.

Dissertação apresentada ao colegiado do programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração – Neurocirurgia.

Orientador: Marcelo Moraes Valença

Recife

2009

Silva Neto, Ângelo Raimundo da
Influência das variantes anatômicas do sifão
carotídeo e do polígono de Willis na origem de
aneurismas de carótida interna-artéria comunicante
posterior / Ângelo Raimundo da Silva Neto. – Recife: O
Autor, 2009.

68 folhas: il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2009.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Aneurisma cerebral. 2. Polígono de Willis. 3.
Sifão carotídeo. I. Título.

616.13-007.64

CDU (2.ed.)

UFPE

616.133

CDD (22.ed.)

CCS2009-144

**RELATÓRIO DO BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO
DO MESTRANDO ANGELO RAIMUNDO DA SILVA NETO**

No dia 03 de agosto de 2009, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Carlos Umberto Pereira, Doutor Professor do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Sergipe; Luiz Ataíde Júnior, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e Marcelo Moraes Valença, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando ANGELO RAIMUNDO DA SILVA NETO, sobre a sua Dissertação intitulada "INFLUÊNCIA DA GEOMETRIA DO SIFÃO CAROTÍDEO E DAS VARIANTES DA ARTÉRIA COMUNICANTE POSTERIOR NA ORIGEM DE ANEURISMAS DE CARÓTIDA INTERNA". Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira

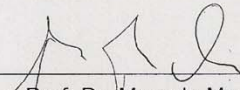
Aprovado

Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior

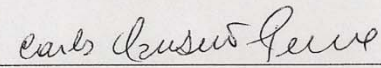
Aprovado

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

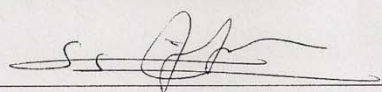
Aprovado



Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. Carlos Umberto Pereira



Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior

À Minha família por me apoiar em todas as minhas vitórias profissionais.

À minha futura esposa, Maria Cláudia Saldanha Farias, por sua paciência e compreensão nos momentos difíceis.

Ao meu falecido Avô, Ângelo Raimundo da Silva, em cujo nome tento honrar os ensinamentos que pude aprender de um verdadeiro pai.

Agradecimentos

À Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e ao colegiado do programa de pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela oportunidade de fazer esse mestrado.

Ao Orientador dessa tese, Marcelo Moraes Valença pelo conhecimento passado, apoio e incentivo na realização dessa tarefa.

À equipe de neurocirurgia endovascular do centro de imagem do Hospital Universitário Onofre Lopes, nas pessoas do Dr. Eduardo Ernesto Pelinca da Costa e do Dr. João Ferreira de Melo Neto, pela ajuda na seleção dos casos estudados.

À equipe de enfermagem do setor de arteriografia do centro de imagem do Hospital Universitário Onofre Lopes pelo acesso aos arquivos de exames e contatos dos pacientes.

À minha família pelo suporte e incentivo em todas as fases de minha vida.

Aos colegas mestrandos com os quais convivi no período em que cursei esse programa pela troca de experiências

“O verdadeiro valor das coisas é o esforço e o problema de as adquirir”

Adam Smith

Resumo

Influência das variantes anatômicas do sifão carotídeo e do polígono de Willis na origem de aneurismas de carótida interna- artéria comunicante posterior. 2009. 41 páginas Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife.

Introdução: Os aneurismas da artéria carótida interna (ACI) no segmento comunicante posterior (AcomP) correspondem a 25% dos aneurismas intracranianos. Esses aneurismas são mais frequentes em mulheres e após a quarta década de vida. Por sua particular relação anatômica com o sifão carotídeo e apresentar variabilidade relacionada à circulação com a artéria cerebral posterior (ACP), esses aneurismas podem sofrer influência de fatores hemodinâmicos. Variações anatômicas também relacionadas a fatores não hemodinâmicos, como gênero e idade, podem também influenciar na formação desses aneurismas.

Objetivo: Avaliar variações do sifão carotídeo e da ACI na formação de aneurismas de carótida considerando gênero, idade e lateralidade.

Pacientes e métodos: De uma série de 512 pacientes que realizaram angiografia cerebral diagnóstica, selecionamos 169 (33%) pacientes com aneurismas cerebrais, entre 2001 e 2007, no setor de Imagem do Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal-RN. Destes 59 tinham aneurismas de AcomP. No grupo controle foram selecionados 34 pacientes sem aneurismas para o comparativo com o ângulo do sifão carotídeo. Este ângulo e variações anatômicas do polígono de Willis, com ênfase na circulação AcomP-ACP foram estudadas. Classificamos essa em tipos adulto, intermediário e fetal, baseado na relação da AcomP com o segmento P1 da ACP na arteriografia do sistema vértebro-basilar em antero-posterior (AP). Os grupos foram comparados com relação ao gênero.

Resultados: Os aneurismas de AcomP foram mais frequentes em mulheres ($p < 0,001$). Houve associação com ângulo do sifão carotídeo mais fechado ($p < 0,05$) apenas do lado esquerdo. No grupo de pacientes com aneurismas o ângulo do sifão carotídeo foi menor que no grupo controle ($27,3^\circ \pm 19,1^\circ$ vs. $34,8^\circ \pm 22,6^\circ$). Essa diferença também foi encontrada nas mulheres ($26,8 \pm 19,6$ vs. $38,4^\circ \pm 23,9^\circ$, $p = 0,012$). Observamos uma associação com presença de padrão fetal e a incidência de aneurismas da AcomP ($p < 0,001$), havendo uma relação inversa com aneurismas de artéria comunicante anterior ($p = 0,0125$).

Conclusões: O sifão carotídeo mais estreito pode ter relação com influência hemodinâmica na incidência de aneurismas de AcomP. Tal fato tem associação com a diferença entre os gêneros encontrada nesse tipo de aneurisma.

Palavras-chave: **Aneurisma Cerebral. Hemodinâmica. Polígono de Willis.**

Abstract

Influence of carotid siphon geometry and circle of Willis variants on the origin of carotid – posterior communicating aneurysms.. 2009. 41 pg. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife.

Introduction: Aneurysms on the posterior communicating segment (PcomA) of the internal carotid artery (ICA) correspond to 25% of the intracranial aneurysms. These aneurysms are more frequent in women, after their fourth decade in life. Due to their particular anatomical relation with the carotid siphon and also the circulation variability concerning the posterior brain artery (PCA), these aneurysms may be influenced by hemodynamic factors. Anatomical variations also related to non-hemodynamic factors, such as gender and age, may as well influence the formation of these aneurysms.

Aim: Assess variations of the carotid siphon and the PcomA concerning the formation of carotid aneurysms considering gender, age and laterality.

Methods: A series of 169 patients with aneurysm was selected from 512 who underwent cerebral angiography, between 2001 and 2007, at the Image Sector of Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal-RN. There were 59 cases of PcomA aneurysms. For the control group, not presenting aneurysms, 34 patients were selected to study differences on carotid siphon angle. The carotid siphon and the anatomical variation of the circle of Willis were studied. ACI –AcomP circulation was classified as adult, intermediate and fetal types, based on the relation between the PcomA and the PCA P1 segment on the arteriography of the vertebro-basilar system at anteroposterior (AP). The groups were compared in relation to gender.

Results: PcomA aneurysms were more frequent in women ($p < 0.05$). There was an association with the siphon angle being more closed ($p < 0.05$) only on the left side. Women presenting aneurism had a narrower siphon angle than the participants in the control group ($26,8 \pm 19,6$ vs. $38,4^\circ \pm 23,9^\circ$, $p < 0,05$). An association with the presence of a fetal pattern and the formation of aneurysms was verified ($p < 0,001$) whereas the opposite with aneurysms of anterior communicating artery ($p = 0,0125$).

Conclusions: A narrower carotid siphon may be related to the hemodynamic influence on the incidence of PcomA aneurysms. This fact is associated to the difference between gender verified in this type of aneurysms.

Key Words: Cerebral aneurysm. Carotid artery. Circle of Willis. Hemodynamics.

Sumário

1. Introdução.....	12
2. Hipótese.....	14
3. Objetivos.....	15
4. Revisão da Literatura.....	16
5. Pacientes e Métodos.....	22
6. Resultados.....	28
7. Discussão	34
8. Considerações finais.....	38
9. Referências Bibliográficas.....	39
Anexo A – Folha de Aprovação pelo Comitê de ética em pesquisa	
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e esclarecido	
Anexo C – Artigo enviado para submissão.	
Anexo D – Instrução aos autores da revista.	

Lista de Ilustrações

Figura 1. A- Distribuição do casos com base nos diagnósticos.

.Figura 1. B – Distribuição dos aneurismas por localização.

Figura 2- Cálculo do ângulo do sifão carotídeo.

Figura 3 - Tipos A, B, e C de circulação Carótida – Comunicante Posterior, baseado na relação da AcomP-ACP na seqüência em AP da artéria vertebral.

Figura 4 - Histogramas da idade por grupo

Figura 5 - Q-Q plot normal para a variável ângulo sifão direito por grupo.

Figura 6 – Box-plot da medida do ângulo direito por grupo

Figura 7 - Q-Q plot normal para a variável ângulo esquerdo por grupo.

Figura 8 – Box-plot da medida do ângulo direito por grupo

Figura 9 – Frequência de aneurismas por localização.

Figura 10 – Segmentos da ACI. Adaptado de Rhoton.

Figura 11 – Importante tortuosidade do segmento Cavernoso da artéria carótida interna.

Lista de Abreviaturas e siglas.

ACI – Artéria carótida interna;

AcomP – Artéria comunicante posterior;

ACP – Artéria cerebral posterior;

AP - Ântero-posterior;

MAV – Malformação artério-venosa;

DAT - Doença aterosclerótica;

AcomA – Artéria comunicante anterior;

ACM – Artéria cerebral média;

A1 - Segmento proximal da artéria cerebral anterior;

P1 – Primeiro segmento da artéria cerebral posterior;

P2 – Segundo segmento da artéria cerebral posterior;

PICA – Artéria cerebelar pósterio-inferior.

1. Introdução

Os aneurismas cerebrais estão entre as mais desafiadoras afecções do cérebro (RHOTON, 2002a; BRISMAN, SONG *et al.*, 2006; CHANG, 2006). Suas rupturas são as causas mais comuns causa de hemorragia subaracnóidea espontânea (SUAREZ, TARR *et al.*, 2006), sendo responsável por um grande número de mortes e incapacidades (CLARKE, MENDELOW *et al.*, 2005; SUAREZ, TARR *et al.*, 2006). A origem dos aneurismas permanece ainda incerta, porém sabe-se que a causa é multifatorial. Acredita-se que o estresse hemodinâmico é um dos principais responsáveis pela formação dos aneurismas (HORIKOSHI *et al.*, 2002; RESNICK, YAHAV *et al.*, 2003; MENG, COSTA *et al.*, 2008; MENG, GEYER *et al.*, 2008).

Durante as últimas duas décadas a detecção de aneurismas não rotos tem aumentado devido à melhora tecnológica dos exames de investigação por imagem (VINDLACHERUVU, MENDELOW *et al.*, 2005; CHANG, 2006). Entretanto, a história natural dos aneurismas não rotos ainda é pouco conhecida (ECKER, HOPKINS, 2004; Chang, 2006). Estudos multicêntricos, incluindo o *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* (ISUIA), tentaram demonstrar fatores de risco e orientações ao seguimento de pacientes portadores de aneurismas não rotos (GUILLEMIN, 2008).

A artéria carótida interna (ACI) na junção com a artéria comunicante posterior (Acomp) é um dos sítios mais frequentes de aparecimento de aneurismas saculares (RHOTON, 2002a; LEE, LEE *et al.*, 2003; UZ, MINE, 2004; AVCI, BADEMCI *et al.*, 2005). Tais aneurismas são mais prevalentes nas mulheres e ocorrem habitualmente após a quarta e quinta décadas de vida (HORIKOSHI *et al.*, 2002). Um possível mecanismo para explicar essa diferença seria variação da anatomia do polígono de Willis relacionada ao gênero, conforme foi discutido por Horikoshi em 2002 (HORIKOSHI *et al.*, 2002; LEE, LEE *et al.*, 2003).

Aneurismas da Acomp têm uma particular relação com parte da ACI conhecida como sifão carotídeo. Temos presenciado um número considerável de formas e tamanhos do ângulo do sifão carotídeo entre pacientes com ou sem aneurismas. Essa variação pode ter repercussão na velocidade e estresse hemodinâmico sobre a junção

ACI-AcomP e portanto ter implicações na formação de aneurismas neste segmento (YOSHIMOTO, 2006). Há poucos estudos na literatura considerando o sifão carotídeo como uma variável anatômica envolvida na incidência de aneurismas intracranianos, sendo a maioria experimental, com ênfase na ACI parasselar (MENG, COSTA LDA *et al.*, 2008).

No presente estudo realizamos uma análise retrospectiva de angiografias cerebrais de pacientes com aneurisma de AcomP e artéria comunicante anterior (AcomA) visando encontrar variações anatômicas do ângulo do sifão carotídeo e do polígono de Willis e sua relação com a incidência de aneurismas nesses locais.

2. Hipótese:

Há correlação anatômica entre variações no ângulo do sifão carotídeo e tipo de circulação entre a artéria comunicante posterior e artéria cerebral posterior (ACP) com a incidência de aneurismas de carótida interna.

3. Objetivo:

Avaliar se existe associação entre variações anatômicas do grau de angulação do sifão carotídeo e do tipo de polígono de Willis com presença de aneurismas de AcomP e de outras localidades (AcomA e ACM).

4. Revisão da literatura

Aneurismas intracranianos têm uma prevalência em torno de 2 a 4% dos adultos e apresentam-se mais freqüentemente com hemorragia subaracnóidea (HSA) espontânea. Esta responde por uma taxa de mortalidade de 40 % antes da admissão hospitalar e cerca de 50% dos indivíduos admitidos irão ao óbito em torno do 30º dia de internação. Boa parte dos sobreviventes terá seqüelas físicas e psicossociais um ano após o tratamento (RINKEL, DJIBUTI *et al.*, 1998). Como medida de prevenção fatores de risco para o desenvolvimento de aneurismas cerebrais devem ser estudados e identificados (JAMOUS *et al.*, 2005).

Os aneurismas da artéria carótida interna (ACI) são os mais freqüentes clinicamente, em conjunto com os aneurismas da região da artéria comunicante anterior (FIG. 9). Se considerarmos o conjunto de aneurismas da porção distal da ACI, vemos que este isoladamente é o segmento mais importante em termos de origem de aneurismas saculares, principalmente por possuir várias ramificações que propiciam tal ocorrência.

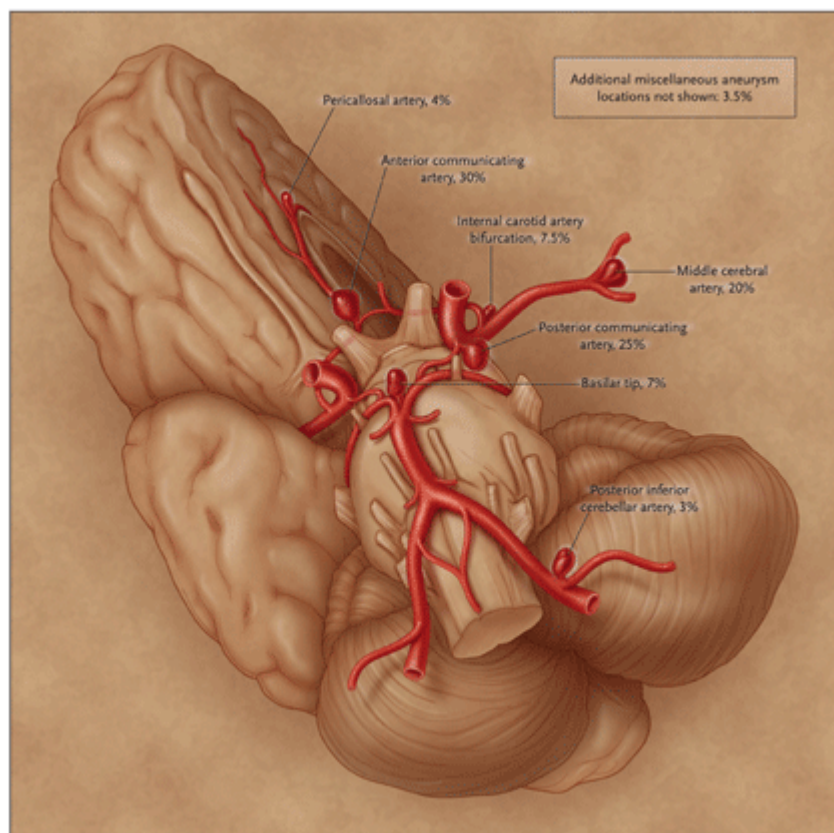


Fig.9 – Frequência de aneurismas por localização. Extraído de BRISMAN, J.L. In *New England Journal of Medicine*.

Baseado em Rhoton, a ACI pode ser dividida em quatro segmentos principais a partir de sua origem cervical (RHOTON, 2002b). O segmento cervical (C1) inicia na origem, bifurcação da artéria carótida comum, até a entrada no canal carotídeo. A porção intrapetrosa é o segmento C2, percorrendo o canal carotídeo do osso petroso e se continuando com o segmento C3, intracraniano, e representado pela porção extradural, intracavernosa (seio cavernoso) da ACI. O segmento C4 inicia-se acima da entrada dural da ACI, porção definida como supraclinóidea, onde se encontram as principais ramificações, as artérias oftálmica, hipofisária superior, comunicante posterior e coroidéia anterior, terminando na bifurcação em artérias cerebral anterior e cerebral média (FIG. 10).

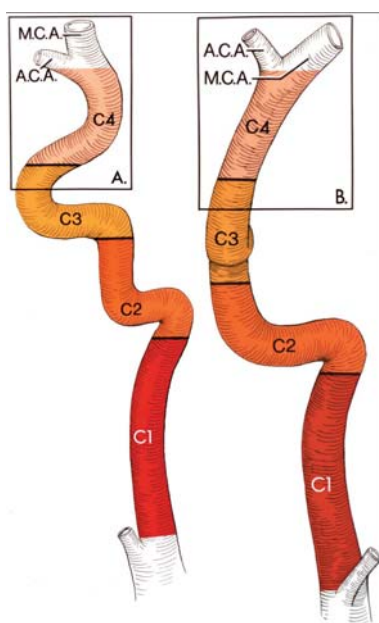


Fig. 10 – Segmentos da ACI. Adaptado de Rhoton. *The supratentorial arteries. Neurosurgery.2002 pg.55.*

A conformação dos segmentos C3 e C4 da ACI, principalmente quando vista em perfil, lembra o formato de um “S”, sendo assim denominado sifão carotídeo (RHOTON, 2002b; LEE, LEE *et al.*, 2003). Da sua origem intracavernosa até o seu término na bifurcação da carótida, o sifão carotídeo se dirige em sentido superior, posterior e lateral, o que explica os segmentos distais apresentarem-se mais lateralmente que os proximais, por exemplo, quando se compara a artéria coroidéia anterior com a comunicante posterior, fato encontrado nas cirurgias para clipagem de aneurisma da AComP.

A porção intracavernosa do sifão carotídeo tem convexidade voltada anteriormente, e a porção supraclinoidéia posteriormente. Sabe-se que a frequência de aneurismas cerebrais é pronunciadamente maior nas porções convexas das curvas arteriais, fato explicado pelo maior impacto da onda de fluxo sanguíneo e conseqüente estresse hemodinâmico (UZ, MINE, 2004; CLARKE, MENDELOW *et al.*, 2005). Entre os segmentos que mais recebem esse impacto esta o da AcomP, localizado posterior à porção convexa posterior do sifão carotídeo.

Embora o segmento comunicante posterior da carótida supraclinoidéia é o menor em extensão, principalmente quando comparado ao segmento oftálmico, é de longe a porção onde ocorre maior frequência de casos de aneurisma. A junção comunicante posterior e carótida interna representa cerca de 25% dos aneurismas saculares, havendo predominância em mulheres (HORIKOSHI *et al.*, 2002; BRISMAN, SONG *et al.*, 2006).

A artéria comunicante posterior origina-se na porção póstero-medial do segmento C4, um pouco abaixo da artéria coroidéia, tendo uma projeção mais medial em comparação a esta. Tem direção posterior e medial, terminando na junção com a artéria cerebral posterior (ACP), dividindo esta em segmentos pré e pós comunicantes (P1 e P2). Nesse trajeto há uma íntima relação com o nervo óculo-motor, estando situado acima deste, o que é de grande importância clínica. Caso seja tipo fetal, cursará lateralmente ao nervo; se for do tipo adulto, tem situação medial a este (RHOTON, 2002b; a).

Chamamos de fetal o tipo de circulação baseado em conhecimentos embriológicos. No feto um grande ramo da artéria carótida dirige-se para os lobos occipitais e é quem originará os vasos da ACP a continuar do segmento P2. Isso é reforçado pelo estudo das fibras simpáticas que acompanham a artéria carótida que são as mesmas do segmento P2 da ACP (SCHOMER, MARKS *et al.*, 1994; RHOTON, 2002b).

No adulto, na maioria dos casos, o enchimento da ACP provém da artéria basilar. Alguns autores acreditam que há um processo de transição entre esses padrões de circulação durante os primeiros anos de vida, levando a configurações intermediárias, transitórias (VAN OVERBEEKE, HILLEN *et al.*, 1991; SCHOMER, MARKS *et al.*, 1994). Outros autores acreditam que o padrão definido ao nascer é fixo, o que explica as variantes intermediárias e fetais terem grande prevalência na idade adulta.

Segundo Padget (VAN OVERBEEKE, HILLEN *et al.*, 1991), o polígono de Willis é formado no embrião em torno da sexta semana de gestação. Entretanto, pode haver variações no calibre da AcomP em relação à ACP, o que dará os tipos circulatórios nos quais estudamos aqui.

Existe uma ampla variação nas descrições de frequência desses tipos de circulação citados na literatura. Talvez um dos motivos seja o uso de métodos imprecisos para medição das variáveis usadas para classificação. Em quase todos os estudos a maior frequência é do tipo adulto, seguido pelo tipo fetal e transitório (VAN OVERBEEKE, HILLEN *et al.*, 1991; HORIKOSHI *et al.*, 2002).

Ainda baseado em Padget (VAN OVERBEEKE, HILLEN *et al.*, 1991), nas primeiras sete semanas após o parto os ramos terminais da artéria basilar se unem com a AcomP primitiva, surgindo aí uma situação em que os diâmetros e a configuração desta circulação adotaria um estado transitório (tipo B). Quando os lobos occipitais começarem a se desenvolver, entre a 20ª e a 30ª semana, é que um ou outro sistema arterial terá sua situação hemodinâmica reforçada para compensar essa demanda funcional. Isso levaria ao desenvolvimento dos tipos preponderante adulto e fetal na vida adulta.

A maior prevalência do tipo adulto seria influenciada também por fatores anatômicos, principalmente a forma da base do crânio, com reflexos na posição do tentório e tórula, estruturas intimamente relacionadas à ACP. O próprio desenvolvimento do crânio pode direcionar maior ou menor angulação do sifão carotídeo principalmente no seu segmento parasselar, tendo em vista que a artéria carótida é relativamente fixa na sua saída do canal carotídeo do osso petroso, e na base

do processo clinóide anterior. Isso poderia explicar diferenças entre os ângulos de pacientes mais jovens e adultos (MENG, COSTA LDA *et al.*, 2008).

A presença de circulação tipo fetal da AcomP é um fator questionado como facilitador para o desenvolvimento de aneurismas (HORIKOSHI *et al.*, 2002). Atribui-se ao maior fluxo arterial e conseqüentemente maior sobrecarga hemodinâmica a razão dessa relação. Hendrikse *et al.* em recente estudo demonstraram que o volume de fluxo sanguíneo pela ACI na presença desse tipo de circulação é maior, e estatisticamente significativo, que o tipo não fetal de circulação ACI-AcomP (HENDRIKSE, VAN RAAMT *et al.*, 2005).

Não é só a presença de estresse hemodinâmico que explica a patologia aneurismática. A tensão persistente no leito arterial e o remodelamento seriam fatores ambientais reguladores de genes endoteliais que desencadeariam um processo de degeneração da camada muscular média dos vasos acometidos (RESNICK, YAHAV *et al.*, 1997; KONDO, HASHIMOTO *et al.*, 1998; RESNICK, YAHAV *et al.*, 2003; MENG, GEYER *et al.*, 2008), o que para alguns autores possa ser por apoptose (Kondo, Hashimoto *et al.*, 1998). A predisposição genética para este processo e o papel de outros fatores ambientais encontra-se ainda controverso (KONDO, HASHIMOTO *et al.*, 1998; RESNICK, YAHAV *et al.*, 2003).

Assim considera-se que a formação de aneurismas é de causa multifatorial, onde a idade, sexo feminino, hipertensão arterial, o tabagismo são os mais importantes fatores associados (BRISMAN, SONG *et al.*, 2006; SUAREZ, TARR *et al.*, 2006; YOSHIMOTO, 2006). Quanto ao sexo, diferenças entre a incidência de hemorragia subaracnóide ocorrem, havendo nos pacientes mais jovens, principalmente abaixo de 18 anos, predomínio do gênero masculino, e nos indivíduos acima de 40 anos maior número no feminino, questionando assim o papel de mudanças hormonais (CHANG, 2006).

Jamous et al (JAMOUS *et al.*, 2005), em um estudo experimental com ratos, demonstrou que a deficiência de estrogênio aumentava em três vezes a incidência de aneurismas cerebrais, sugerindo algum papel na patogênese dessas lesões. Há autores inclusive que afirmam redução do risco de hemorragia subaracnóidea com a reposição hormonal em mulheres menopausadas e não fumantes (SUAREZ, TARR *et al.*, 2006).

Várias são as evidências de que o estresse hemodinâmico é um dos principais fatores na doença aneurismática (VAN OVERBEEKE, HILLEN *et al.*, 1991; HORIKOSHI *et al.*, 2002; RESNICK, YAHAV *et al.*, 2003; CLARKE, MENDELOW *et al.*, 2005; SILBERMAN, BARAC *et al.*, 2009). Considerando aneurismas da artéria cerebral anterior, a hipogenesia unilateral de um dos segmentos leva a sobrecarga hemodinâmica no lado oposto (HENDRIKSE, VAN RAAMT *et al.*, 2005). A existência de aneurismas dentro de malformações artério-venosas é muitas vezes relacionada às artérias nutridoras, de alto padrão de fluxo arterial (CLARKE, MENDELOW *et al.*, 2005).

5. Pacientes e métodos

Estudo retrospectivo, quantitativo, realizado entre dezembro de 2001 a dezembro de 2007, onde 542 pacientes foram submetidos a angiografia cerebral no setor de imagem do Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal-RN, centro local especializado em neurocirurgia endovascular. Tendo acesso aos laudos de 512 desses exames, e após aprovação pelo comitê de ética local, 169 pacientes (33%) em cujas angiografias mostravam aneurisma cerebral foram incluídos no trabalho (FIG. 1.A). Anexo I – Comitê de ética (CAEE 0023.0.051.000-08).

Dividimos então os pacientes com base no sítio do aneurisma e encontramos 59(35%) de aneurismas da AcomP (FIG. 1B). Na verdade tínhamos 60 aneurismas, pois em um dos casos havia representação bilateral. Cada angiografia foi identificada e informações sobre idade, gênero, lado do aneurisma, ângulo do sifão carotídeo e tipo de circulação posterior do polígono de Willis foram registradas. Selecionamos de forma aleatória, para estudo do ângulo do sifão carotídeo, 34 exames controles cujos laudos foram normais. Um sumário dos casos é mostrado nas Tabelas 1 e 2.

Os exames foram realizados em aparelho Philips Integris® V5000 (Philips Medical Systems; Best, Holanda). Rotineiramente dirigimos nossa pesquisa aos filmes de artéria carótida em perfil, de ambos os lados, e nas seqüências em ântero-posterior do sistema vértebro-basilar. Todos os pacientes incluídos no estudo tinham pelo menos um estudo completo do sistema carotídeo de um dos lados, além do sistema vértebro basilar.

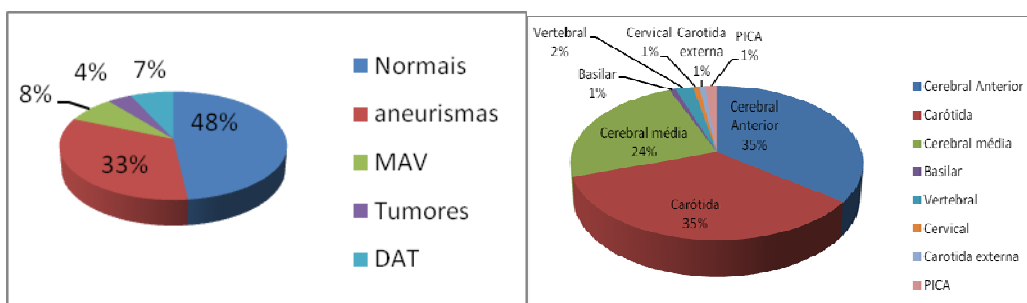


Figura 1. A- Distribuição dos casos com base nos diagnósticos. n=512 .

Figura 1. B – Distribuição dos aneurismas por localização. n = 169.

MAV – malformação arteriovenosa; DAT – doença aterosclerótica; PICA – artéria cerebelar pósterio-inferior.

Tabela 1. Dados demográficos dos 35 pacientes sem aneurisma intracranianos (grupo controle).

Nº	Sexo	Idade	Ângulo D	Ângulo E	AcomP.D	AcomP.E
1	M	65	19,753	19,241	B	C
2	M	42	23,839	23,007	A	A
3	F	78	64,129	63,385	A	A
4	M	45	23,448	16,587	B	A
5	F	40	26,05	30,651	A	C
6	M	55	21,334	38,874	B	A
7	M	55		16,586	C	A
8	F	20	47,49	70,766	A	A
9	F	2	67,313		B	B
10	F	9	87,501	54,246	A	A
11	M	43	11,611	14,024	A	B
12	M	34	8,289	11,753	C	A
13	F	68	41,609	21,158	A	B
14	F	33	15,519	8,555	A	A
15	M	51	16,537	22,6	B	A
16	F	25	42,342	17,653	B	B
17	F	72	10,364	12,869	B	B
18	F	58	9,727	43,293	A	A
19	F	46	21,118	16,756	A	B
20	M	67	46,303	43,697	C	A
21	F	6	65,516	42,125	A	A
22	M	22	26,237	34,617	B	A
23	F	49	53,597	55,347	B	B
24	F	30	65,165		A	A
25	M	30	60,832	49,086	C	A
26	M	52	12,589	8,245	A	B
27	M	32	7,332	17,034	C	B
28	M	49	37,057	68,839	A	A
29	M	28	75,387	64,474	A	A
30	M	32		21,261		A
31	F	16	78,183	18,918	A	A
32	F	36	12,995	14,097	B	B
33	F	48	13,411	116,702	A	B
34	M	28		82,214		A
35	M	27	35,295	48,041	C	A

A,B e C. Tipos de circulação adulto, transicional e fetal da circulação ACI – AcomP.

Tabela 2. – Dados demográficos dos 59 pacientes com aneurisma da ACI-AcomP.

Nº	Idade	Sexo	Lado Aneurisma	Ângulo D	Ângulo E	AcomP D	AcomP E
1	27	F	D	21,038	22,289	A	A
2	54	F	D	5,018		A	
3	43	M	E	7,799	33,339	A	A
4	48	M	E		16,818		A
5	38	F	D	86,807	34,554	B	B
6	50	F	D	72,342		A	
7	37	F	E	70,413	54,253	A	A
8	46	F	D	70,18		A	
9	38	F	E		35,163		
10	64	F	D	32,86		C	
11	43	F	D	16,642	11,524	A	A
12	55	F	D	14,904	14,972	C	C
13	47	M	E		39,555	C	C
14	73	F	D	17,673	19,456	A	A
15	30	F	E		46,014	B	B
16	26	F	E		12,529	A	B
17	50	F	D	48,3		B	
18	25	F	D	N/A	18,746	B	B
19	58	M	E		17,06	A	A
20	40	F	E		28,913		B
21	52	M	E		23,199		A
22	51	F	E		37,008		B
23	60	F	D	3,068	9,846	B	B
24	53	M	E		12,566	B	B
25	42	F	E		3,46		
26	46	M	D	7,973	4,684	B	A
27	63	F	D	8,006	27,004	B	B
28	45	F	D	36,701	17,44	B	B
29	45	f	D	9,132	7,45	A	A
30	69	M	D	31,99		A	
31	66	F	E		18,65	B	B
32	68	F	D	5,395	8,41	B	A
33	32	F	D	33,853	20,807	C	C
34	41	F	D	49,028	9,588	A	A
35	50	F	D	27,816	33,495	B	B
36	45	F	D	24,507	18,106	B	A
37	75	F	E	12,394	23,647	A	C
38	53	F	E		11,052		C
39	63	F	D	34,421	33,69	C	B
40	63	F	E		24,121	B	
41	54	F	E	42,009		C	
42	49	F	E	46,595	100,051	B	B
43	37	M	E	95,339	76,504	B	B
44	35	F	E		72,195	A	
45	37	F	E	9,032	9,7	A	A
46	57	F	E	31,951	18,808	B	B
47	73	F	E	25,789		A	
48	43	M	D	28,651		A	
49	60	M	D	36,501	15,663	C	B
50	55	M	E	9,877	24,098	B	A
51	64	F	D	12,803	15,816	C	A
52	18	F	D	15,41	6,634	B	B
53	48	F	D	N/A	15,053	B	A
54	40	F	E		34,409		B
55	56	F	E	0,529	3,862	A	A
56	45	F	D	33,69	30,227	A	C
57	59	F	E	20,217	12,848	B	A
58	71	F	D	27,765	10,719	A	A
59*	56	F	D	35,597	72,581	A	B

N/A – Não foi possível medir (aneurisma gigante). A,B e C. Tipos de circulação adulto, transicional e fetal da circulação ACI – AcomP.

* - Caso com 2 aneurismas, sendo o roto à direita.

AcomP, artéria comunicante posterior.

5.1 - Variáveis em estudo

Para verificar a existência de diferença entre os ângulos do sifão carotídeo utilizou-se a medida em grau. Outras variáveis categóricas serviram como base para verificar independência entre estas, tais como: sexo, idade, lado do aneurisma e tipo de circulação posterior do polígono de Willis (fetal, intermediário e adulto).

5.2 - Cálculo do ângulo do sifão carotídeo

Primeiramente nós estabelecemos um padrão de exame angiográfico em perfil da artéria carótida intracraniana em que todas as partes do sifão carotídeo e da AcomP estivessem incluídas. Com base na divisão anatômica proposta por Rhoton (RHOTON, 2002b) e citada na figura 2, abaixo, dividimos a ACI em segmentos onde as porções C3 (intracavernosa) e C4 (supraclinóidea) foram usadas.

Com o uso do programa Image J Versão 1.42p (NIH Image) traçamos duas linhas retas a partir dos pontos médios dos diâmetros arteriais dos segmentos envolvidos. Medimos o ângulo estudado no local onde essas retas se encontram. (FIG. 2).

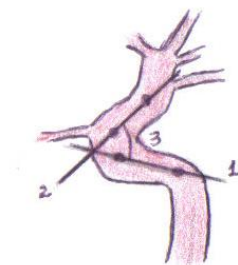


Figura 2- Cálculo do ângulo do sifão carotídeo. As retas traçadas do eixo principal de C3(1) e C4(2) se encontram e formam o ângulo estudado(3).

5.3 - Tipo de Circulação posterior ACI-AcomP

Definimos em três tipos as variações da circulação posterior do polígono de Willis baseado na literatura (VAN OVERBEEKE, HILLEN *et al.*, 1991). Consideramos a relação da AcomP com a artéria cerebral posterior (ACP), nas seqüências em AP da artéria vertebral, conforme vista na figura 3. Dessa forma, o tipo A, também chamado adulto, caracteriza-se por maior diâmetro da ACP em relação à AcomP ; no tipo fetal, (tipo C), não se observa a rede arterial relativa a AcomP nas seqüências em AP da artéria vertebral, e a circulação para os lobos occipitais teria grande participação do sistema carotídeo. Embora difícil de estabelecer angiograficamente, o tipo transicional (tipo B), já citado em trabalhos anatômicos (VAN OVERBEEKE, HILLEN *et al.*, 1991; HORIKOSHI *et al.*, 2002), seria aquele em que os diâmetros acima seriam equivalentes.

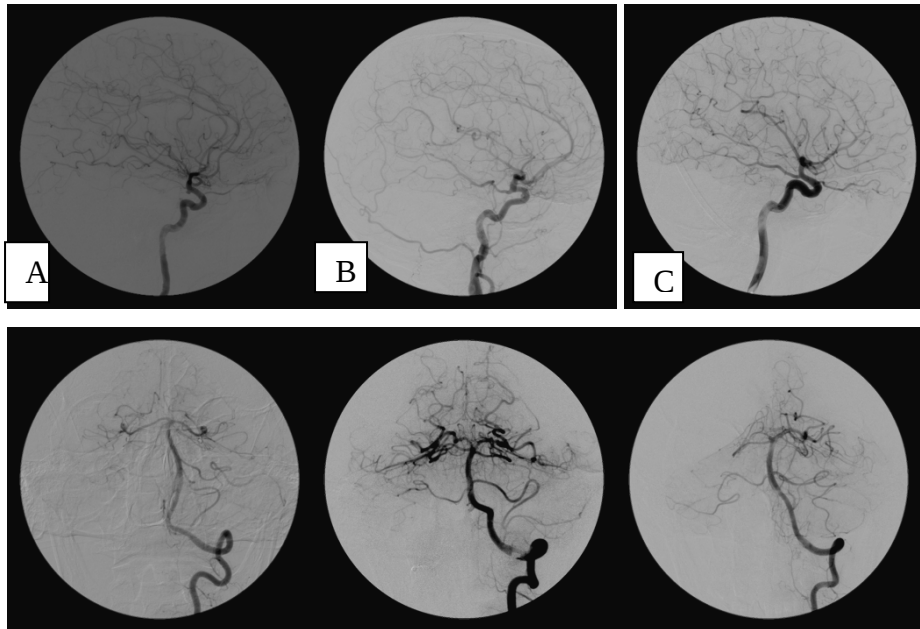


Fig.3 – Tipos A, B, e C de circulação artéria Carótida – Comunicante Posterior, baseado na relação da ACI-ACP na seqüência em AP da artéria vertebral.

5.4 - Análise Estatística

Descritivamente apresentamos a distribuição dos pacientes por sexo, existência de aneurisma, lado do aneurisma e tipo de circulação AcomP-ACP. No caso das variáveis categóricas, empregou-se o teste estatístico de independência, qui-quadrado de Pearson, além da razão de chances.

Para verificar a existência de diferenças estatisticamente entre os ângulos do sifão carotídeo, utilizou-se o teste t- student, tanto o pareado, que analisou se havia diferença estatística entre os ângulos direito e esquerdo; como o para amostras independentes, que verificou se havia diferença estatística entre pacientes que tinham aneurisma e os controles, isto para cada lado específico.

Para realizar a análise paramétrica dos dados quantitativos verificamos se os resíduos comportam-se segundo distribuição normal com $p < 0,05$ do teste Kolmogorov-Smirnov, como também, através do gráfico Normal Q-Q plot.

De posse destes resultados, realizamos a análise dos testes referidos anteriormente. O nível de significância estabelecido para todos os testes foi de 5%, ou seja, $p\text{-valor} < 0,05$ é considerado estatisticamente significativo.

6. Resultados

Inicialmente, apresentamos o comparativo por sexo e idade entre os principais grupos de aneurismas cerebrais e os aneurismas de AcomP. Abaixo segue análise dos ângulos do sifão carotídeo por grupo (com e sem aneurisma), além dos gráficos Q-Q plot para verificar a normalidade dos dados.

Tabela 3 – Comparativo por sexo entre pacientes com aneurisma de AcomP e outros grupos . AcomA – artéria comunicante anterior; ACM – artéria cerebral média. Aneurisma de AcomP é mais comum no gênero feminino ($p < 0,05$) e aneurisma de AcoA, no gênero masculino ($p = 0,0147$) – teste de qui-quadrado

Gênero	Localização do aneurisma		
	AcomP	AcomA	ACM
Masculino	11/49 (22%)	23/49 (47%)	15/49 (30%)
Feminino	48/109 (44%)	36/109 (33%)	25/109 (23%)

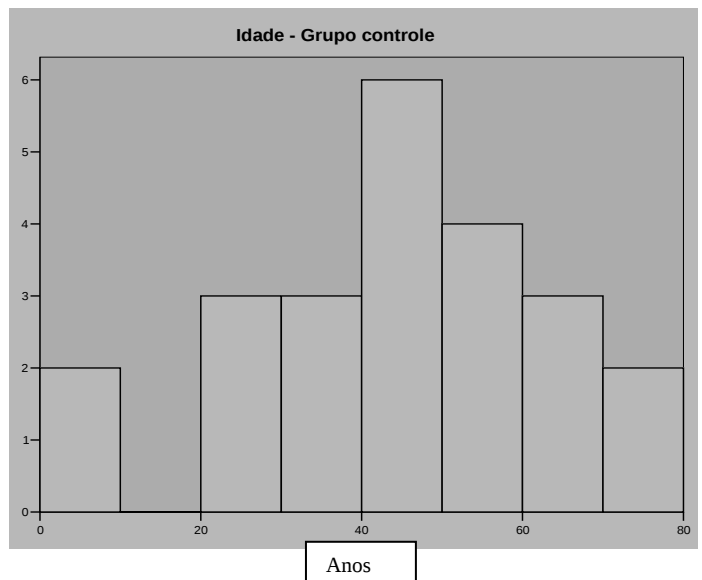
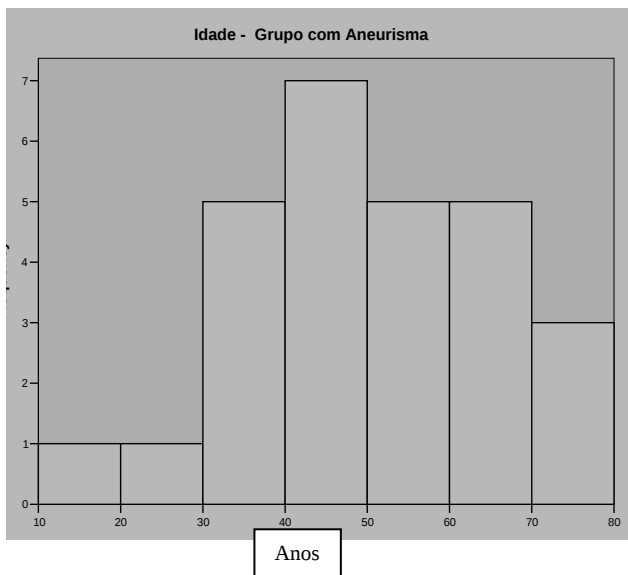


Figura 4 - Histogramas da idade por grupo

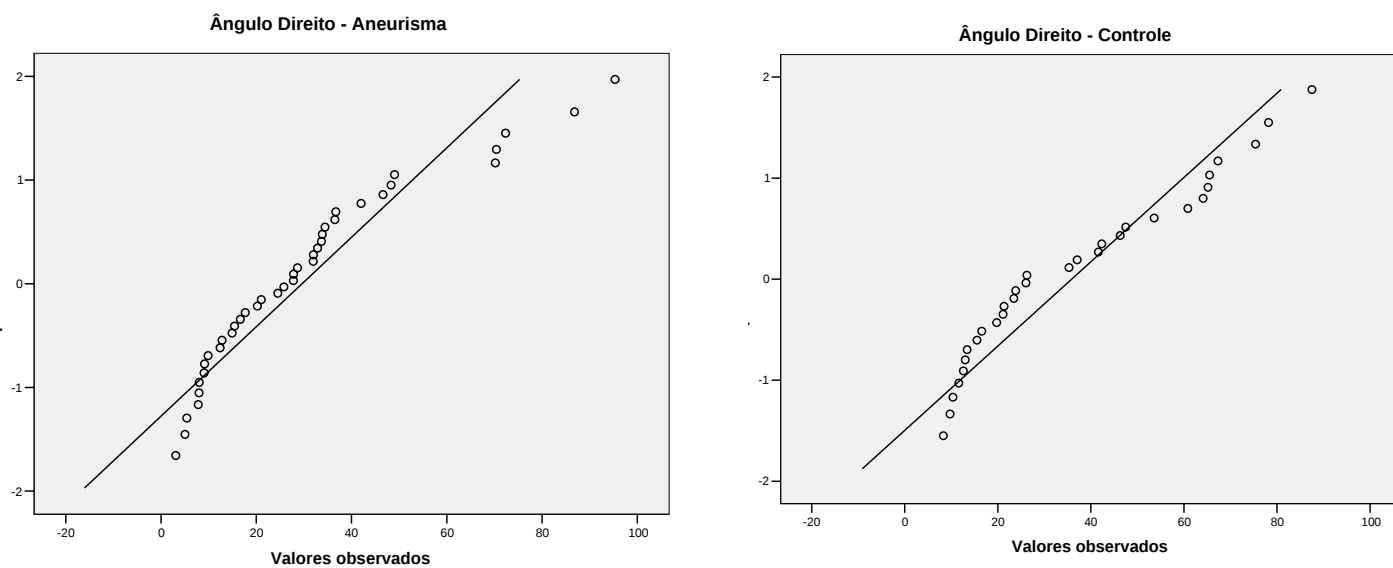


Figura 5 - Q-Q plot normal para a variável ângulo sifão direito por grupo

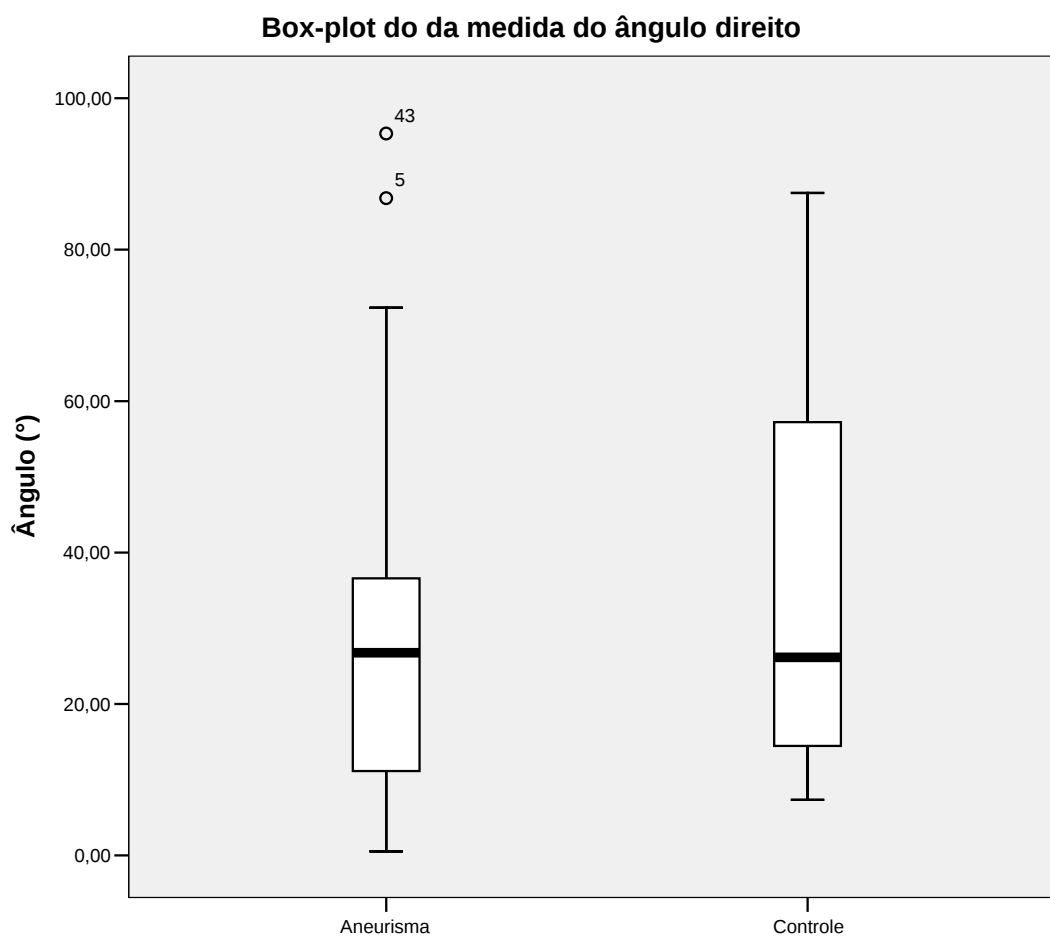


Figura 6 – Box-plot da medida do ângulo direito por grupo

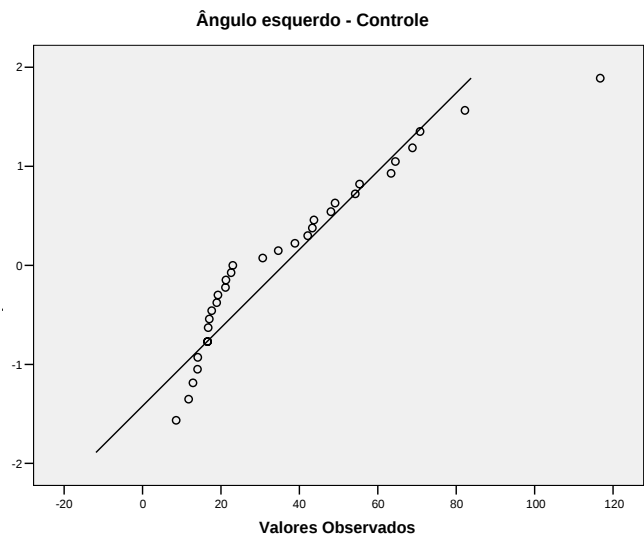
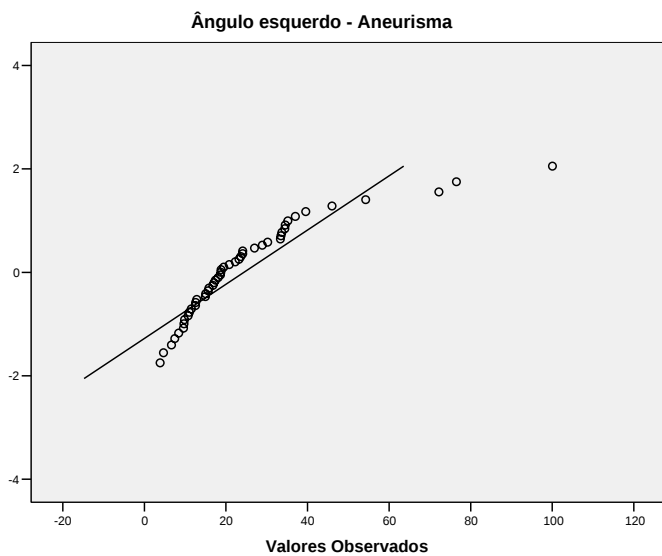


Figura 7 - Q-Q plot normal para a variável ângulo esquerdo por grupo.

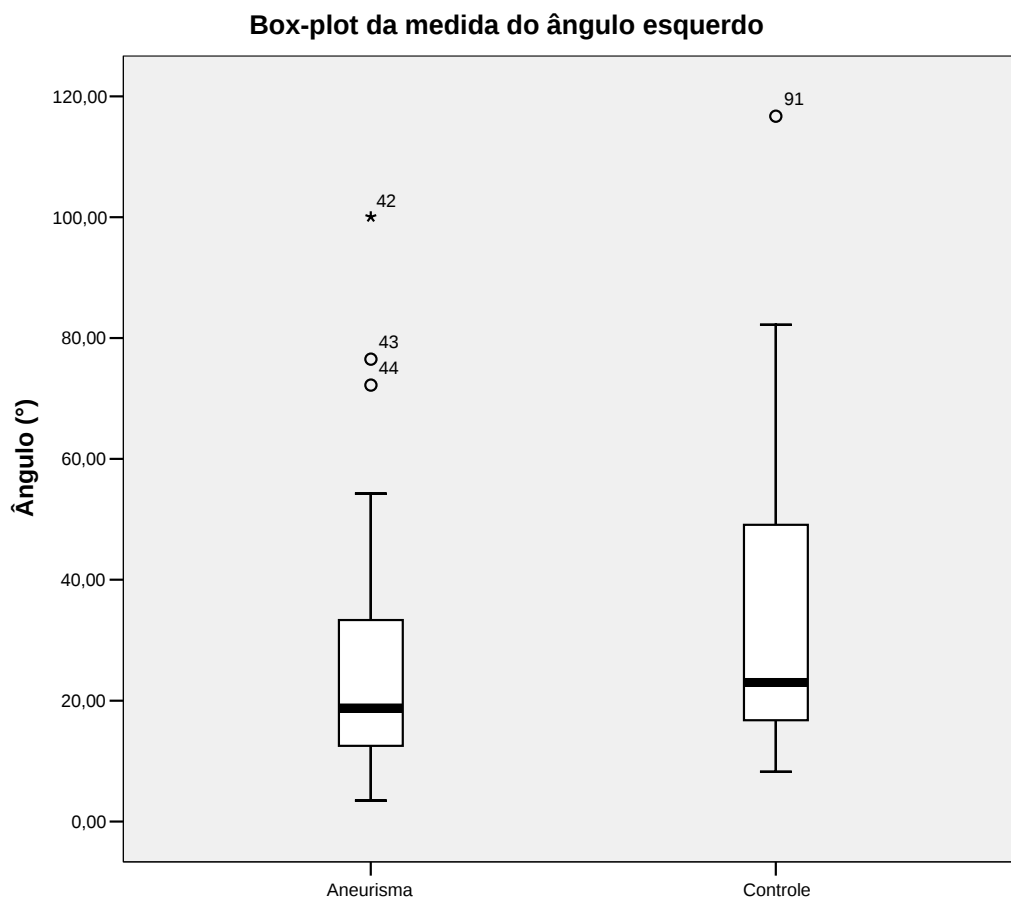


Figura 8 – Box-plot da medida do ângulo direito por grupo

Após a análise prévia dos dados, onde se verificou todos os pressupostos de normalidade e homocedasticidade, realizou-se a análise das variáveis categóricas. Na tabela 3 fizemos o comparativo por sexo entre os pacientes com aneurisma de AcomP e os de aneurismas em outras localizações. Vemos que há predomínio marcante do gênero feminino entre o grupo com aneurismas de AcomP ($p < 0,05$), e do sexo masculino no grupo de aneurismas de AcomA havendo significância estatística.

Quanto a caracterização dos tipos de circulação entre ACI e AcomP, inicialmente estudamos as principais variações anatômicas encontradas na nossa amostra de 512 exames, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição das principais variações circulatórias encontradas na série de 512 pacientes. (A1 – segmento proximal da artéria cerebral anterior).
AcomP – artéria comunicante posterior.

Variação circulatória	N
AcomP tipo fetal	49 / 110 (45%)
Hipoplasia A1	36/110 (32%)
Esquerda	23
Direita	13
Artéria Vertebral Dominante	22/110 (20%)
Direita	12
Esquerda	10
Artéria trigeminal persistente	3/110 (3%)
Total	110/110 (100%)

No comparativo com o grupo de pacientes com aneurisma de AcomP e o grupo total de pacientes, assim como comparando com outros grupos de aneurismas, podemos observar, através do teste de qui-quadrado de Pearson, que há significância estatística quanto à maior frequência do tipo fetal do sifão carotídeo (tabelas 5 e 6). Nota-se ainda, como achado adicional, maior frequência de hipoplasia do segmento A1 da artéria cerebral anterior com aneurismas de AcomA, conforme mostrado na tabela 6.

Tabela 5 – Comparativo entre a presença do tipo fetal de circulação ACI-AcomP e o grupo de controles.

Grupo	Tipo fetal da AcomP	Valor p (X ²)
Aneurisma AcomP	14/59 (24%)	<0.0001
		OR 3.7 (95%CI 1.860 – 7.423)
Controles	35/453 (7%)	

Tabela 6 - Presença de variações anatômicas – Tipo fetal da AcomP e hipoplasia de A1 – no grupo controle (n=256), aneurisma AcomP (n=59), grupo com aneurisma de AcomA (n=59), e grupo com aneurisma da artéria cerebral média (ACM) (n=40).

Sítio do aneurisma	Variação anatômica		
	AcomP fetal	Hipoplasia A1	Ausência de variações
AcomP	14/59 (24%)	1/59 (1.5%)	44/59 (74%)
AcomA	1/59 (1.5%)	28/59 (47%)	30/59 (51%)
ACM	1/40 (2.5%)	0/40 (0%)	39/40 (97.5%)
Controles	33/256 (12%)	7/256 (3%)	216/256 (85%)

AcomP (artéria comunicante posterior); AcomA (artéria comunicante anterior); a – p < 0,05 vs. controle; b – p = 0,0125 vs. controle; c – p = 0,055 vs. controle; d – p < 0,0001 vs. controle

No tocante às variáveis quantitativas foram realizadas as análises comparativas entre os ângulos do sifão carotídeo. Nestas análises avaliou-se a existência de diferença estatisticamente significativa entre ângulos de cada lado, levando-se em consideração o grupo, com ou sem aneurisma descrito nas tabelas 1 e 2.

Na tabela 7 estão apresentados os valores de média e desvio padrão referentes às medidas dos ângulos, além dos referidos p-valor para os testes comparativos entre os grupos.

Tabela 7 – Dados descritivos referentes à medida dos ângulos direito e esquerdo, e o p-valor do teste t para o comparativo entre os grupos controle e com aneurisma.

Média ± desvio padrão 1 – P-valor teste t de Student

Lado	Ângulo (°)		P – valor
	Aneurisma	Controle	
Direito (72)	29 ± 23,19(41)	35 ± 23,98(31)	0.266
Esquerdo (82)	24 ± 19,07(50)	35 ± 25,31(32)	0.030
Total(154)	91	63	

Os dados apresentados na tabela 7 explicitam que em ambos os lados, a média do ângulo do sifão carotídeo no grupo com aneurisma foi menor que o grupo controle (sem aneurisma). No entanto, a diferença só foi estatisticamente significativa no lado esquerdo.

Na tabela 8 os pacientes com aneurisma são comparados com os controles, considerando a totalidade e subdividindo-os por gênero. Vemos que a média do grupo com aneurisma é menor e estatisticamente significativa quando comparada com os controles ($p=0,0279$), embora não preencha esse requisito quando estratificamos o comparativo com o sexo masculino ($p = 0,397$).

Tabela 8 – Dados descritivos referentes à medida dos ângulos, e o p-valor do teste t para o comparativo entre os gêneros com aneurisma e os controles.

Sexo	Ângulo (°)		P – valor
	Controle	Aneurisma	
Total	34,84 ± 22,55(63)	27,30 ± 19,12 l(54)	0,0279
Masculino	34,29 ± 22,62(32)	29,02 ± 17,87.(12)	0,367
Feminino	38,44 ± 23,91(31)	26,82 ± 19,64(42)	0,012

Média ± desvio padrão

1 – P-valor teste t - *Student*

7. Discussão

O surgimento cada vez maior de novas tecnologias de investigação radiológica aumentou sobremaneira a detecção de aneurismas cerebrais, principalmente os não rotos. Tal fato nos trouxe um motivo maior para estudo da história natural dessas lesões, o que vem sendo aplicado mais intensamente nas últimas duas décadas.

A epidemiologia dos aneurismas cerebrais nos revela achados interessantes. Sabemos que certos aneurismas ocorrem mais em determinado sexo e que a idade de aparecimento dos sintomas pode variar entre os sítios mais comuns de aneurisma (Horikoshi *et al.* 2002b). Tentativas recentes de explicar tais diferenças levaram alguns autores a considerar detalhes anatômicos da vasculatura arterial intracraniana.

Ao ver a localização dos aneurismas por sexo vemos uma notória diferença, sendo os aneurismas da artéria cerebral média e artéria comunicante anterior mais prevalentes em homens, e os do sistema vértebro-basilar e da ACI em mulheres (RINKEL, DJIBUTI *et al.*, 1998; CLARKE, MENDELOW *et al.*, 2005). Tal diferença não encontra explicação clara em estudos anteriores, o que questiona o papel de diferenças anatômicas do polígono de Willis, entre os sexos, interferirem na hemodinâmica da formação dos aneurismas (HORIKOSHI *et al.*, 2002a).

Sem dúvida o principal evento na história natural de um aneurisma é sua ruptura (1). A hemorragia subaracnóidea ainda é responsável por uma alta letalidade e morbidade. O recente estudo internacional de aneurismas não rotos (ISUIA), na sua fase prospectiva, mostrou que um dos principais determinantes de ruptura na história natural de um aneurisma é o seu tamanho ao diagnóstico.

Embora criticado por alguns autores quanto a viés de seleção dos pacientes (KAILASNATH ;DICKY, 2004), o ISUIA mostrou que aneurismas da AcomP e da região da ACP e artéria basilar têm um comportamento diferenciado quanto ao índice de sangramento em cinco anos, quando o aneurisma é maior que 12 mm ao diagnóstico. Estes passam a ter um risco de 50% de sangramento nesse período, diferente dos de outras localidades que mantêm a taxa de 1 a 2 % por ano (ex: cerebral anterior, cerebral média e outros sítios na carótida) .

Vemos então que o local do aneurisma é outro importante fator na decisão terapêutica. O motivo para um comportamento diferenciado dos aneurismas de AcomP não só entre os sexos, mas também quanto ao risco de sangramento maior em casos de progressão do tamanho do aneurisma, nos fez estudar uma variável pouco trabalhada na literatura - a forma geométrica do sifão carotídeo.

Encontramos nesse trabalho que realmente há notória diferença entre os sexos ao se considerar aneurismas de AcomP ($p < 0,05$). Vimos também essa diferença nos aneurismas de AcomA ($p = 0,0147$), sendo aqui mais prevalente entre os homens. Diferenças estatísticas entre os tipos de circulação da AcomP e ACP quanto a prevalência do tipo fetal de circulação no grupo com aneurisma de AcomP ($p < 0,001$), e na frequência de hipoplasia do segmento A1 no grupo com aneurisma de AcomA ($p < 0,001$), confirmam o que já foi estabelecido em estudos anteriores (RINKEL; DJIBUTI *et al.*, 1998; HORIKOSHI *et al.*, 2002a).

Observamos uma baixa incidência de tipo fetal de AcomP nos grupos com aneurisma de AcomA ($p = 0,0125$) e ACM ($p = 0,055$) quando comparado aos controles. Sabendo que a presença do tipo fetal é associada fisiologicamente a maior fluxo no sistema carotídeo, e diminuição na artéria basilar, conforme demonstrado por Hendrikse (HENDRIKSE; VAN RAAMT *et al.*, 2005), questionamos aqui se o desvio desse fluxo para a ACP (via carótida) “protegeria” esses pacientes de aneurismas mais distais da própria carótida, principalmente os de AcomA.

O achado de haver maior número de aneurismas nas artérias carótidas com sifão mais estreito confirmou nossa suspeita inicial e hipótese condutora desse trabalho. O fato de haver significância estatística apenas do lado esquerdo ($p= 0,030$) foi surpreendente e não temos explicação para tal ocorrência.

A curvatura de um vaso já tem sido estudada em outras partes do sistema arterial onde variações geométricas tiveram relação com maior número de alterações patológicas. No caso das artérias coronárias esse fato foi verdadeiro e associado ao maior desenvolvimento de placas ateroscleróticas (ZHU ; FRIEDMAN, 2003).

Sabemos que a forma utilizada de aferição do ângulo do sifão carotídeo pode ser sujeita a viés e talvez outras formas de realizar essa análise surjam futuramente, com maior reprodutibilidade. Nosso maior desafio sem dúvida foi medir esse ângulo em artérias demasiadamente tortuosas, principalmente no início do sifão, quando a ACI ainda é do segmento cavernoso. Aqui a melhor análise sem dúvida seria através de medidas tridimensionais (MENG; COSTA LDA *et al.*, 2008). Temos que lembrar também que o sifão carotídeo possui além das curvaturas vistas em perfil outras curvas laterais, sendo mais bem definida a sua forma como uma hélice, segundo alguns autores (MENG; COSTA LDA *et al.*, 2008; MENG; GEYER *et al.*, 2008). Não conseguimos medir essas curvas laterais. Aneurismas gigantes da AcomP, em algumas ocasiões, impediram a visualização dos segmentos necessários à aferição.

A razão para maior incidência de aneurismas nos sifões carotídeos de ângulo fechado seria consequência provavelmente de maior estresse hemodinâmico, o que levaria, nos pacientes propensos a desenvolver aneurisma de AcomP, uma maior chance de ruptura. A perspectiva de trabalhar em pacientes com aneurismas não rotos seria talvez o ideal para estudar a nossa tese e aqui fica a sugestão de inclusão dessa variável nos grandes estudos multicêntricos sobre aneurismas cerebrais. Outra possibilidade seria o estudo experimental, já havendo modelos em animais propostos recentemente (TAN; LI *et al.*, 2008).

Todo aneurisma não roto deve ter seu tratamento individualizado levando-se em conta além do tamanho do aneurisma, condições clínicas do paciente, idade e perspectiva de vida (SEPPO JUVELLA, 1993). Por ser lesão potencialmente letal, informações úteis sobre variáveis hemodinâmicas, mesmo que de forma indireta como foi aqui analisada, devem ser vistas em conjunto e talvez mais valorizadas em estudos posteriores. Fica aqui ainda a observação de diferença estatística de aneurismas de AcomP entre os gêneros, o que não conseguimos responder ou sugerir perfeitamente com a nossa análise comparativa. Acreditamos que talvez essa diferença possa aparecer em amostras maiores, porém não temos idéia se a variável estudada – ângulo do sifão carotídeo- poderia sofrer um processo de alteração durante fases diferentes da vida, havendo assim influência quer seja de fatores hormonais (JAMOUS, *et al.*, 2005) ou ateroscleróticos (ZHU; FRIEDMAN, 2003).

7. Considerações finais

O sifão carotídeo mais estreito pode ter relação com influência hemodinâmica na incidência de aneurismas de AcomP, assim como a presença do tipo fetal de circulação entre ACI e ACP. Tal fato tem associação com a diferença entre os gêneros encontrada nesse tipo de aneurisma.

A hipoplasia do segmento A1 tem forte associação com aneurismas de AcomA. Observamos baixa incidência do tipo fetal da AcomP nestes aneurismas, o que parece sugerir incompatibilidade hemodinâmica entre essas variantes vasculares.

REFERÊNCIAS :

- AVCI, E., BADEMCI, G., *et al.* Posterior communicating artery: from microsurgical, endoscopic and radiological perspective. Minim Invasive Neurosurg, v.48, n.4, Aug, p.218-23. 2005.
- BRISMAN, J. L., Song, J. K. *et al.* Cerebral aneurysms. N Engl J Med, v.355, n.9, Aug 31, p.928-39. 2006.
- CHANG, H. S. Simulation of the natural history of cerebral aneurysms based on data from the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms. J Neurosurg, v.104, n.2, Feb, p.188-94. 2006.
- CLARKE, G., MENDELOW, A. D. *et al.* Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location. Acta Neurochir (Wien), v.147, n.3, Mar, p.259-63; discussion 263. 2005.
- ECKER, R. D., HOPKINS, L. N.. Natural history of unruptured intracranial aneurysms. Neurosurg Focus, v.17, n.5, Nov 15, p.E4. 2004.
- GUILLEMIN, F. [Critical analysis of the ISUIA study: The methodological point of view.]. J Neuroradiol, v.35, n.2, May, p.104-108. 2008.
- HENDRIKSE, J., VAN RAAMT, A. F. *et al.* Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis. Radiology, v.235, n.1, Apr, p.184-9. 2005.
- HORIKOSHI, T., AKIYAMA, I. *et al.* Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop? Neurol Med Chir (Tokyo), v.42, n.3, Mar, p.105-12; discussion 113. 2002.
- _____. Magnetic resonance angiographic evidence of sex-linked variations in the circle of willis and the occurrence of cerebral aneurysms. J Neurosurg, v.96, n.4, Apr, p.697-703. 2002.
- JAMOUS, M. A., NAGAHIRO, S. *et al.* Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part I: experimental study of the effect of oophorectomy in rats. J Neurosurg, v.103, n.6, Dec, p.1046-51. 2005.
- _____. Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part II: experimental study of the effects of hormone replacement therapy in rats. J Neurosurg, v.103, n.6, Dec, p.1052-7. 2005.
- KAILASNATH, P., DICKEY, P.. ISUIA-II: the need to share more data. Surg Neurol, v.62, n.2, Aug, p.95. 2004.
- KONDO, S., HASHIMOTO, N. *et al.* Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. Stroke, v.29, n.1, Jan, p.181-8; discussion 189. 1998.

LEE, K. C., LEE, K. S *et al.* Surgery for posterior communicating artery aneurysms. Surg Neurol, v.59, n.2, Feb, p.107-13. 2003.

MENG, S., COSTA LDA, F. *et al.* Three-dimensional description and mathematical characterization of the parasellar internal carotid artery in human infants. J Anat, v.212, n.5, May, p.636-44. 2008.

MENG, S., GEYER, S. H. *et al.* Objective characterization of the course of the parasellar internal carotid artery using mathematical tools. Surg Radiol Anat, v.30, n.6, Aug, p.519-26. 2008.

RESNICK, N., YAHAV, H. *et al.* Endothelial gene regulation by laminar shear stress. Adv Exp Med Biol, v.430, p.155-64. 1997.

_____. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. Prog Biophys Mol Biol, v.81, n.3, Apr, p.177-99. 2003.

RHOTON, A. L.,. Aneurysms. Neurosurgery, v.51, n.4 Suppl, Oct, p.S121-58. 2002a.

_____. The supratentorial arteries. Neurosurgery, v.51, n.4 Suppl, Oct, p.S53-120. 2002b.

RINKEL, G. J., DJIBUTI, M. *et al.* Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. Stroke, v.29, n.1, Jan, p.251-6. 1998.

SCHOMER, D. F., MARKS, M. P. *et al.* The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. N Engl J Med, v.330, n.22, Jun 2, p.1565-70. 1994.

SEPPO JUVELLA., M. P. Natural History of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. Journal of Neurosurgery, v.79, p.174-182. 1993.

SILBERMAN, M., BARAC, Y. D. *et al.* Shear stress-induced transcriptional regulation via hybrid promoters as a potential tool for promoting angiogenesis. Angiogenesis, Mar 26. 2009.

SUAREZ, J. I., TARR, R. W. *et al.* Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med, v.354, n.4, Jan 26, p.387-96. 2006.

TAN, H. Q., LI, M. H., *et al.* Surgical construction of a novel simulated carotid siphon in dogs. J Neurosurg, v.109, n.6, Dec, p.1173-8. 2008.

UZ, A., MINE, E. K. A morphological study of the posterior communicating artery. Folia Morphol (Warsz), v.63, n.4, Nov, p.397-9. 2004.

VAN OVERBEEKE, J. J., HILLEN, B. *et al.* A comparative study of the circle of Willis in fetal and adult life. The configuration of the posterior bifurcation of the posterior communicating artery. J Anat, v.176, Jun, p.45-54. 1991.

VINDLACHERUVU, R. R., MENDELOW, A. D *et al.* Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.76, n.2, Feb, p.234-9. 2005.

YOSHIMOTO, Y. A mathematical model of the natural history of intracranial aneurysms: quantification of the benefit of prophylactic treatment. J Neurosurg, v.104, n.2, Feb, p.195-200. 2006.

ZHU, H., FRIEDMAN, M. H. Relationship between the dynamic geometry and wall thickness of a human coronary artery. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.23, n.12, Dec, p.2260-5. 2003.

Anexo A - Folha de Aprovação pelo Comitê de Ética.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE – UFRN
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP

PARECER Nº 144/2008
(Final)

Prot. nº	021/08 – CEP-UFRN
CAAE	0023.0.051.000-08
Projeto de Pesquisa	Influência do sifão carotídeo e das variantes da artéria comunicante posterior na origem de aneurismas de carótida
Área de Conhecimento	Ciências da Saúde – Medicina – Grupo III
Pesquisador Responsável	Ângelo Raimundo da Silva Neto
Instituição Onde Será Realizado	UFRN
Instituição Sediadora	Hospital Universitário Onofre Lopes
Finalidade	Mestrado – Centro de Ciências da Saúde (CCS)
Período de realização	Início: março de 2008 Término: dezembro de 2008
Revisão Ética em	27 de junho de 2008

RELATO

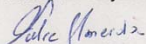
Considerando que as pendências expostas por este Comitê, foram adequadamente cumpridas, o Protocolo de Pesquisa em pauta enquadra-se na categoria de APROVADO.

Orientações ao Pesquisador: em conformidade com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) através do Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa (Brasília, 2002) e Resol. 196/96 – CNS o pesquisador responsável deve:

1. entregar ao sujeito da pesquisa uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), na íntegra, por ele assinada (Resol. 196/96 – CNS – item IV.2d);
2. desenvolver a pesquisa conforme foi delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após a análise das razões da descontinuidade pelo CEP/UFRN (Resol. 196/96 – CNS – item III.3z);
3. apresentar ao CEP/UFRN eventuais emendas ou extensões ao protocolo original, com justificativa (Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa – CONEP – Brasília – 2002 – p.41);
4. apresentar ao CEP/UFRN relatório final após conclusão da pesquisa - (Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa - CONEP – Brasília – 2002 – p.65);

Os formulários para os Relatórios Parciais e Final estão disponíveis na página do CEP/UFRN (www.etica.ufrn.br).

Natal, 01 de julho de 2008.


Dulce Almeida

VICE-COORDENADORA DO CEP-UFRN

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento é um convite para você participar de pesquisa promovida por este centro (serviço de Neurocirurgia endovascular – Hospital Universitário Onofre Lopes). A pesquisa tem o seguinte título: “Influência da geometria do sifão carotídeo e das variantes da artéria comunicante posterior na origem de aneurismas de carótida”.

Nessa pesquisa estudaremos diferenças entre a forma das artérias cerebrais de pessoas com alterações e pessoas normais. Artérias são tubos que saem do coração e levam sangue aos órgãos. O cérebro é um órgão, e quem leva sangue para ele são as artérias carótidas. Elas estão envolvidas na doença que buscamos estudar – aneurismas cerebrais, que são falhas nas paredes das artérias podendo levar ao sangramento e muitas vezes à morte. Estudaremos o exame que você, ou seu familiar, realizou em nosso serviço. Nele encontraremos informações úteis ao nosso trabalho, que serão guardadas e depois divulgadas cientificamente. Em nenhum momento seu nome será divulgado ou identificado.

Sua participação neste estudo é voluntária, podendo a qualquer momento escolher por desistir sem que haja qualquer prejuízo em seu atendimento médico por nossa parte ou pelo hospital. Os riscos envolvidos com a sua participação são mínimos, pois trabalharemos apenas com radiografias. Caso seja contactado para responder a esse termo e tenha algum gasto referente a ele, você será ressarcido. Da mesma forma você terá direito a indenização se ficar comprovado algum dano por sua participação nessa pesquisa.

Você ficará com uma cópia deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para **Ângelo Raimundo da Silva Neto**, pelo telefone **9119-7210**. Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN no endereço: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UFRN), Praça do Campus, Campus Universitário, CP 1666, Natal, CEP.59.078-970 ou pelo telefone **3215-3135**.

Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que compreendi os objetivos desta pesquisa, como ela será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar voluntariamente da pesquisa “Influência da geometria do sifão carotídeo e das variantes da artéria comunicante posterior na origem de aneurismas de carótida”.

Participante da pesquisa:

Nome:

Assinatura:

Pesquisador Responsável:

Ângelo Raimundo da Silva Neto

Av. Nilo Peçanha, 620 4 subsolo

Hospital Universitário Onofre Lopes – UFRN Natal-RN

Email:angelorsn@digizap.com.br tel:91197210

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UFRN), Praça do Campus, Campus Universitário, CP 1666, Natal, CEP:59.078-970, Brasil telefone **3215-3135**.



Anexo C – Artigo Enviado para Revista.

Influence of carotid siphon geometry and variants of circle of willis on the origin of carotid aneurysms

Ângelo Raimundo da Silva Neto¹, Ródio Luis Brandão Câmara², Marcelo Moraes Valença³

Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal-RN, Brasil:

¹ MD, Neurosurgeon, postgraduate student in the Neuropsychiatry Postgraduation Programme, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Av Prof. Moraes Rego. s/n Cidade Universitária CEP. 50670-420 – Recife-PE Brazil Fone/fax (81) 21268539 email: angelorsn@gmail.com

² MD, Assistant Professor of Neurosurgery Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

³ MD, PhD, Livre Docente of Neurosurgery, FMRP-USP; Associate Professor of Neurosurgery, Department of Neuropsychiatry- UFPE;

Abstract:

Aneurysms on the posterior communicating artery (PcomA) segment of the internal carotid artery (ICA) correspond to 25% of the intracranial aneurysms. These aneurysms are more frequent in women. Due to their particular anatomical relation with the carotid siphon and also the circulation variability concerning the posterior cerebral artery (PCA), these aneurysms may be influenced by hemodynamic factors. The influence of carotid siphon geometry on the formation of these aneurysms is not well known. We present a series of 169 patients with aneurysm that was selected from 512 who underwent cerebral angiography at the Image Sector of Hospital Universitário Onofre Lopes, Natal-RN, Brazil. From this group we had 59 PcomA aneurysms. The anatomical variation of the circle of Willis was studied and classified as adult and fetal types. The groups were compared in relation to gender. PcomA aneurysms were more frequent in women ($p < 0.05$). The group with aneurysms had a narrower siphon angle than in control group ($27.3^\circ \pm 19.1^\circ$ vs. $34.8^\circ \pm 22.6^\circ$, $p = 0.028$) and, as well, women presenting aneurism (26.8 ± 19.6 vs. $38.4^\circ \pm 23.9^\circ$, $p = 0.012$). An association with the presence of a fetal pattern and the formation of PcomA aneurysms was verified ($p < 0.001$). Patients with anterior Communicating artery aneurysms had a low incidence of fetal type of PcomA ($p = 0.0125$). In summary, a narrower carotid siphon may be related to the hemodynamic influence on the incidence of PcomA aneurysms. This fact is associated to the difference between sexes verified in this type of aneurysms.

Keywords: Intracranial aneurysms; carotid siphon; risk factors.

Introduction

Brain aneurysm is one of the most challenging affections within the brain [1-3]. Its rupture is the most common cause of spontaneous subarachnoid hemorrhage [4], being responsible for a large number of deaths and disabilities [4, 5]. The origin of aneurysms remains uncertain; however it is known that its cause is multifactorial. It is believed that hemodynamic stress is one of the main factors in the formation of aneurysms[6-9].

Over the last two decades the detection of unruptured aneurysms has increased, due to the advances in neuroimaging [2, 10]. However, the natural history of unruptured aneurysms is still scarcely understood [2, 11]. Multicenter studies, including the *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* (ISUIA), have attempted to demonstrate risk factors and orientations for this segment of patients presenting unruptured aneurysms[12] .

The internal carotid artery (ICA) at its junction with the posterior communicating artery (PcomA) is one of the most frequent sites for the appearance of saccular aneurysms[3, 13-15]. Such aneurysms are prevalent in women and usually occur after their fourth to fifth decades of life [8]. One mechanism that might explain this difference in frequency is the possible anatomic variation of the circle of Willis between genders. This is now being discussed in the literature[8, 13].

PcomA aneurysms have a special relationship with the part of the ICA known as the carotid siphon. We have found a considerable range of shapes and sizes of the carotid siphon angle in patients with and without aneurysms. Such variations may affect the hemodynamic speed and stress on the ICA-PcomA junction and thus influence the formation of aneurysms in that segment [16]. There are few studies mentioning the carotid siphon as an anatomical variable involved in the incidence of intracranial aneurysms [7].

During this study we performed a retrospective analysis of cerebral angiographies in patients with PcomA aneurysms in order to detect anatomical variations in the carotid siphon and the posterior part of the circle of Willis, as well as their relationship with the incidence of PcomA aneurysms. For the sake of comparison we studied the angiographic findings of a control group of patients not presenting aneurysms.

Methods

From December 2001 to December 2007, 542 patients were submitted to cerebral angiography at the image sector of Hospital Universitário Onofre Lopes from Natal, Brazil, a center specializing in endovascular neurosurgery. Having had access to the results of 512 of these examinations, and after approval by the local ethics committee (Comitê de ética em pesquisa - Universidade Federal do Rio Grande do Norte), we selected 169 patients (33%) whose angiographies revealed brain aneurysms.

Patients were then divided on the basis of the aneurysm site, 59/169 (35%) PcomA aneurysms have been found. Each angiography was identified and information on age, gender, side of the aneurysm, carotid siphon angle and type of posterior circulation of the circle of Willis was recorded. Thirty-four controls presenting normal results were randomly selected for a study of the carotid siphon angle. .

The examinations were performed with a Philips Integris® V5000 (Philips Medical Systems; Best, The Netherlands). As a routine we focused our research on films of the carotid artery in the lateral view on both sides and on anteroposterior sequences of the vertebrobasilar system. All patients included in the study had at least one complete investigation of the carotid system on one of the sides, in addition to the vertebrobasilar system.

Variables studied

In order to verify the existence of differences between carotid siphon angles a degree measurement was used and a relationship with other categorical variables, such as gender, age, side of aneurysm and type of posterior circulation of the circle of Willis (fetal and adult), was investigated.

Calculation of the carotid siphon angle

Initially, we established a pattern for the lateral angiographic examination of the intracranial carotid artery in which all parts of the carotid siphon and the PcomA could

be included. Based on the anatomical division proposed by Rhoton [17], the ICA was divided into the following segments: C3 (intracavernous) and C4 (supraclinoid).

Using the Image J Version 1.42p (NIH Image) program we drew two straight lines starting at the mid-points of the arterial diameters of the segments in question. The angle was measured at the point where these straight lines meet (Figure 1).

Type of ICA-PcomA posterior circulation

On the basis of the literature, variations in the posterior circulation of the circle of Willis were defined in two types [18]. We considered the relation of the PcomA to the posterior cerebral artery (PCA) on the AP view of the vertebral artery. Thus, type A, also known as the adult type, presents a longer PCA diameter in relation to the PcomA, whereas the fetal type (type F) does not show the arterial vessels related to the PcomA on the AP view of the vertebral artery, and the circulation to the occipital lobes had a much greater contribution from the carotid system.

Statistical analysis

Patients were descriptively distributed by gender, presence of aneurysm, side of aneurysm and type of ICA-PcomA circulation. In the case of categorical variables, Pearson's chi-square was applied.

In order to statistically verify the existence of differences between the carotid siphon angles Student's t-test was used to determine any possible statistical differences between the angles on the right and left sides, and the independent sample test to detect any such differences between patients with aneurysms and controls.

In order to perform the parametric analysis of the quantitative data we verified whether the residues behaved according to a normal distribution with $p < 0.05$ in the Kolmogorov-Smirnov test, as well as a normal Q-Q plot graph. Based on these results, we performed the analysis of the abovementioned tests. The significance level established for all tests was 5% ($p\text{-value} < 0.05$).

Results

We initially presented a table with baselines characteristics of all patients (table 1). A comparison by gender between the main groups of brain aneurysms and group of PcomA aneurysms is shown on table 2. PcomA aneurysms were more common in women ($p < 0.05$), and AcomA aneurysms in men.

There was a significantly higher frequency of the fetal type when a PcomA aneurysm was present (24% versus 8%, $p < 0.05$), as shown on table 3. On the other hand we can see a high incidence of A1 hypoplasia and association with anterior communicating artery aneurysms ($p < 0.0001$) and a low frequency of fetal type of PcomA in this group when compared with controls ($p = 0.0125$).

Table 4 shows a comparison between patients with aneurysms and the controls, according to the angle of the carotid siphon and gender. We can see that the mean value of the group with aneurysms is lower, with a statistically significant difference when compared to the control group ($p = 0.028$). When the male group was analyzed, no statistical differences were seen ($p = 0.367$).

Discussion

It is known that certain aneurysms are more prevalent in one gender than the other and that the patient's age on rupture varies according to the site of the aneurysm [19]. Recent attempts to explain these differences have led some authors to consider anatomical aspects of the intracranial arterial vasculature related to the development of aneurysms [5, 7-9].

With regard to the location of aneurysms by gender, aneurysms of the middle cerebral artery and the anterior communicating artery are more commonly found in men, whereas aneurysms of the basilar vertebral system and the ICA are more prevalent in women [5, 20]. This difference was not clarified in previous studies, which raises an issue about the role of anatomical differences between genders in the circle of Willis, causing hemodynamic stress resulting in the formation of aneurysms [8].

The increasing appearance of new technologies for radiological investigation has greatly enhanced the detection of cerebral aneurysms, especially unruptured aneurysms. This development has led to the increasing study of the natural history of these lesions over the last two decades.

Doubtlessly the main event in the natural history of an aneurysm is its rupture [1]. The subarachnoid hemorrhage (SH) is still responsible for a high rate of lethality and morbidity. A recent international study on unruptured aneurysms (ISUIA) [10-13], in its prospective phase, demonstrated that in the natural history of an aneurysm one of the main determinants for rupture is its size when diagnosed.

Although criticized by many authors in relation to the patient selection mode [21], the ISUIA demonstrated that PcomA, PCA region and basilar artery aneurysms have a different behavior regarding the bleeding rate in five years when the aneurysm is larger than 12mm when diagnosed. These present a 50% risk of bleeding within that period of time, as opposed to other locations which keep a much lower rate of 1 to 2% per year (*i.e.* anterior cerebral, medium cerebral and other sites on the carotid [13]).

It can be verified then that the location of the aneurysm is an important factor for the therapeutic decision. The reason for the different behavior of the PcomA aneurysms, not only in relation to the difference between genders, but also in relation to the risk of larger bleeding in case of increase in the size of the aneurysm, encouraged us to study a

variable which is little explored in the literature – the geometrical shape of the carotid siphon.

In this work we verified that there is in fact a notorious difference between genders, considering PcomA aneurysms ($p < 0.05$). Statistical differences between PcomA and PCA circulation regarding the prevalence of the fetal type of circulation ($p < 0.001$) confirm what has already been established in previous studies.

There was a low incidence of fetal type of PcomA in patients with AcomA aneurysms ($p = 0.0125$) when compared with control group. It's known that fetal type is associated with higher flow rates on the carotid system, and lower on basilar artery. This evidence was studied by Heldrikse [22]. We argue that this diversion of the flow to PCA (posterior cerebral artery) could protect these patients of aneurysms of distal part of carotid artery system include AcomA aneurysms.

The findings concerning a higher number of aneurysms in arteries with a narrower siphon confirmed our initial suspicion and the leading hypothesis for this work. The fact that statistical significance exists only for the left side ($p = 0.030$) was surprising and we have no explanation for this occurrence.

The curvature of a vessel has already been studied in other parts of the arterial system where geometrical variations were related with a higher number of pathological alterations. In the case of coronary arteries this was a true fact, associated to a greater development of atherosclerotic plaques [23].

We know that the mode utilized for gauging the carotid siphon angle may be subjected to bias and perhaps other ways for performing this analysis with a better reproducibility may appear in the future. Our greatest challenge was doubtlessly to measure such angle in overly tortuous arteries, particularly at the beginning of the siphon, when the carotid artery is still in the cavernous segment (Figure 3). In this case the best analysis would doubtlessly be by way of tridimensional measurements [7]. We must remember that the carotid siphon has, in addition to the curvatures seen in lateral angiography, other lateral curves, being its shape better defined as a helix, in accordance with some authors [6, 7]. We were not able to measure such curves. In some occasions giant PcomA aneurysms prevented the visualization of the necessary segments for the

gauging. For this reason one of our patients was excluded from the final analysis and therefore only 59 samples remained.

The reason for the greater incidence on the closed angle siphons, could probably be the consequence of a stronger hemodynamic stress what would lead the patients more prone to develop PcomA aneurysm to a higher chance of rupture. The perspective of working with patients bearing unruptured aneurysms would probably be the ideal situation for studying our thesis and here is the suggestion to include this variable in the great multicenter studies concerning cerebral aneurysms. Another possibility would be experimental studies for which animal models have recently been proposed [24].

All unruptured aneurysm must have individualized treatment taking in consideration in addition to the size of the aneurysm, the general medical conditions of the patients, their ages and life perspectives [25]. Because it is a potentially lethal lesion, useful information concerning hemodynamic variables, even if in indirect form as analyzed here, must be considered as a whole and probably given greater importance in future studies. Here stated is the observation concerning the statistical difference between men and women concerning the PcomA aneurysm, which we were not able to answer or perfectly suggest with our comparative analysis. We believe that perhaps this difference would appear in larger samples; however we have no idea whether the studied variable – carotid siphon angle – could be subject to alterations along the different phases of life, thus suffering influence either from hormonal [26, 27] or atherosclerotic factors.

References

- 1 Brisman, J.L., J.K. Song, and D.W. Newell, *Cerebral aneurysms*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 928-39.
- 2 Chang, H.S., *Simulation of the natural history of cerebral aneurysms based on data from the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*. J Neurosurg, 2006. **104**(2): p. 188-94.
- 3 Rhoton, A.L., Jr., *Aneurysms*. Neurosurgery, 2002. **51**(4 Suppl): p. S121-58.
- 4 Suarez, J.I., R.W. Tarr, and W.R. Selman, *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. N Engl J Med, 2006. **354**(4): p. 387-96.
- 5 Clarke, G., A.D. Mendelow, and P. Mitchell, *Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location*. Acta Neurochir (Wien), 2005. **147**(3): p. 259-63; discussion 263.
- 6 Meng, S., et al., *Objective characterization of the course of the parasellar internal carotid artery using mathematical tools*. Surg Radiol Anat, 2008. **30**(6): p. 519-26.
- 7 Meng, S., et al., *Three-dimensional description and mathematical characterization of the parasellar internal carotid artery in human infants*. J Anat, 2008. **212**(5): p. 636-44.
- 8 Horikoshi, T., et al., *Magnetic resonance angiographic evidence of sex-linked variations in the circle of willis and the occurrence of cerebral aneurysms*. J Neurosurg, 2002. **96**(4): p. 697-703.
- 9 Resnick, N., et al., *Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse*. Prog Biophys Mol Biol, 2003. **81**(3): p. 177-99.
- 10 Vindlacheruvu, R.R., A.D. Mendelow, and P. Mitchell, *Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(2): p. 234-9.

- 11 Ecker, R.D. and L.N. Hopkins, *Natural history of unruptured intracranial aneurysms*. Neurosurg Focus, 2004. **17**(5): p. E4.
- 12 Guillemin, F., *[Critical analysis of the ISUIA study: The methodological point of view.]*. J Neuroradiol, 2008. **35**(2): p. 104-108.
- 13 Lee, K.C., et al., *Surgery for posterior communicating artery aneurysms*. Surg Neurol, 2003. **59**(2): p. 107-13.
- 14 Avci, E., G. Bademci, and A. Ozturk, *Posterior communicating artery: from microsurgical, endoscopic and radiological perspective*. Minim Invasive Neurosurg, 2005. **48**(4): p. 218-23.
- 15 Uz, A. and E.K. Mine, *A morphological study of the posterior communicating artery*. Folia Morphol (Warsz), 2004. **63**(4): p. 397-9.
- 16 Yoshimoto, Y., *A mathematical model of the natural history of intracranial aneurysms: quantification of the benefit of prophylactic treatment*. J Neurosurg, 2006. **104**(2): p. 195-200.
- 17 Rhoton, A.L., Jr., *The supratentorial arteries*. Neurosurgery, 2002. **51**(4 Suppl): p. S53-120.
- 18 Van Overbeeke, J.J., B. Hillen, and C.A. Tulleken, *A comparative study of the circle of Willis in fetal and adult life. The configuration of the posterior bifurcation of the posterior communicating artery*. J Anat, 1991. **176**: p. 45-54.
- 19 Horikoshi, T., et al., *Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop?* Neurol Med Chir (Tokyo), 2002. **42**(3): p. 105-12; discussion 113.
- 20 Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 251-6.
- 21 Kailasnath, P. and P. Dickey, *ISUIA-II: the need to share more data*. Surg Neurol, 2004. **62**(2): p. 95.

- 22 Hendrikse, J., et al., *Distribution of cerebral blood flow in the circle of Willis*. Radiology, 2005. **235**(1): p. 184-9.
- 23 Zhu, H. and M.H. Friedman, *Relationship between the dynamic geometry and wall thickness of a human coronary artery*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(12): p. 2260-5.
- 24 Tan, H.Q., et al., *Surgical construction of a novel simulated carotid siphon in dogs*. J Neurosurg, 2008. **109**(6): p. 1173-8.
- 25 Seppo Juvella., M.P., *Natural History of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study*. Journal of Neurosurgery, 1993. **79**: p. 174-182.
- 26 Jamous, M.A., et al., *Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part II: experimental study of the effects of hormone replacement therapy in rats*. J Neurosurg, 2005. **103**(6): p. 1052-7.
- 27 Jamous, M.A., et al., *Role of estrogen deficiency in the formation and progression of cerebral aneurysms. Part I: experimental study of the effect of oophorectomy in rats*. J Neurosurg, 2005. **103**(6): p. 1046-51.

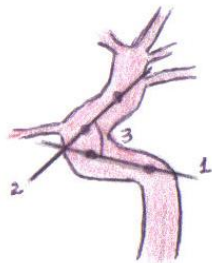


Figura 1- Calculation of carotid siphon angle. Straight lines from C3 (1) e C4 (2) join on the angle studied (3).

Table 1: Patients’ baseline characteristics. N = 512 patients. AVM: arteriovenous malformation.

Age (years)	48.8 ± 19.2
Women (%)	249 (49%)
Diagnosis (number of patients/%)	
Normal	245 (48%)
AVM	41 (8%)
tumors	20 (4%)
ANEURISMS	169 (33%)
Aneurism location (number of patients/%)	
Posterior communicating artery	59 (35%)
Anterior communicatting artery	59 (35%)
Middle cerebral artery	40 (24%)

Table 2 – Comparative by gender pertinent to patients with AcomP aneurysms and other groups. AcomA, anterior communicating artery; MCA, middle cerebral artery;

Gender	Site of aneurysm		
	PcomA	AcomA	MCA
Male	11/49 (22%)	23/49 (47%)	15/ 49 (30%)
Female	48/ 109 (44%)	36/109 (33%)	25/109 (23%)

Chi-square test : PcomA aneurysm is more common in women ($p=0.0095$); AcomA aneurysm is more common in men ($p=0.0147$)

Table 3. Presence of the anatomic variations – fetal type of posterior communicating artery (PcomA) and A1 hypoplasia – in the control (n=256), PcomA aneurysm group (n=59), anterior communicating artery (AcomA) aneurysm group (n=59), and middle cerebral artery (MCA) aneurysm group (n=40).

Aneurysm Location	Anatomic variation		
	Fetal PcomA	A1 Hypoplasia A1	Absence of variation
PcomA	14/59 (24%)	1/59 (1.5%)	44/59 (74%)
AcomA	1/59(1.5%)	28/59 (47%)	30/59 (51%)
MCA	1/40 (2.5%)	0/40 (0%)	39/40 (97.5%)
Control group	33/256 (12%)	7/256 (3%)	216/256 (85%)

a – $p < 0.05$ vs. control group;

b – $p = 0.0125$ vs. control group;

c – $p = 0.055$ vs. control group;

d – $p < 0.0001$ vs. control group.

Table 4 - Comparison between patients with PcomA aneurysms and those in the control groups, considering the total and subdividing them by gender.

Gender	Angle (°)		<i>P</i> – value
	Control group	Aneurysms	
Total	34.8 ± 22.6 (n=63)	27.3 ± 19.1 (n=59)	0.028
Male	34.3 ± 22.6 (n =32)	29.0 ± 17.9 (n=12)	0.367
Female	38.4 ± 23.9 (n=31)	26.8 ± 19.6 (n=47)	0.012

Mean ± standard deviation

1 – P-value of t test *Student*

Anexo D – Instrução aos Autores da Revista (Journal of Neurology,
Neurosurgery and Psychiatry)

Instructions for Authors

For guidelines on BMJ Journals policy and submission please click on links below.

[Manuscript Formatting](#)

[Editorial policies](#)

[Patient consent forms](#)

[Licence forms](#)

[Peer Review Process](#)

[Online First process](#)

Editorial policy

The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry publishes original articles, short reports, editorials, commentaries and more, covering the whole field of clinical neurological practice, neurosurgery and neuropsychiatry.

Emphasis is given to common disorders such as cerebrovascular disease, multiple sclerosis, Parkinson's disease, peripheral neuropathy, epilepsy, and subarachnoid haemorrhage.

Neurology in Practice is a quarterly educational supplement, free to JNNP subscribers. It covers a specific common disorder in each issue. The articles are designed to fill the gap between the knowledge available from textbooks and journal articles and its implementation in everyday clinical practice; they are all commissioned from leading international experts.

Articles should be of direct relevance to clinical practise. Thus we do not generally publish research based on animal experiments nor studies of normal nervous system function. We do publish papers on cognitive neuropsychology if they are of clinical, as opposed to purely theoretical interest. Paediatric papers will be considered if of general interest and relevant to adult neurology. Novel mutations in known disease related genes are unlikely to be published unless they relate to a new phenotype or provide new pathophysiological information.

The JNNP publishes a small number of quality of life and health economic papers where these are of general interest, thus it is unlikely we would publish a health economic paper that was limited to only one health system or economy.

We aim to make an early decision of suitability for the journal with the result that around 50% of papers are rejected without going out to review following in house discussion. This decision would normally be made within a week of submission. Following review the decision to accept the paper for publication or to invite revision is made at a weekly editorial committee meeting.

Article types and word counts

- [Papers](#)
- [Short reports](#)
- [Neurological pictures](#)
- [Reviews](#)
- [Editorials](#)
- [Letters](#)
- [Supplements](#)

The word count excludes the title page, abstract, tables, acknowledgements and contributions and the references.

When a paper has been submitted from the Editor or Associate Editors' departments, they have no role in the reviewing or decision making process. This also applies to any Associate Editors who are authors, in which instance the reviewing process is handled by the Editor in Chief. The Editor in Chief does not submit any articles to the JNNP.

Papers

Full papers must present important and substantial new material. Articles should be of direct relevance to clinical practise. Thus we do not generally publish research based on animal experiments nor studies of normal nervous system function.

Word count: 3500 words maximum.

Abstract: 250 words.

Tables/Illustrations: should not normally exceed 8.

References: 40.

Manuscript format

[Cover letter](#)

[Title page](#)

[Manuscript format](#)

[Filenaming convention](#)

[Statistics](#)

[Style](#)

[Figures/illustrations](#)

[Tables](#)

[References](#)

[Supplementary files](#)

All manuscripts must be submitted via Bench>Press.

All material submitted is assumed to be submitted exclusively to the journal unless the contrary is stated. Submissions may be returned to the author for amendment if presented in the incorrect format.

If you are submitting a randomised controlled trial, please send with your manuscript the following:

The registration number of the trial and the name of the trial registry - in the last line of the paper's structured abstract. Trials that begin enrolment of patients after 1 July 2005 must register in a public trials registry at or before the onset of enrolment to be considered for publication. Trials that began patient enrolment on or before 1 July 2005 must register before 13 September 2005 to be considered for publication. Please see the Statement from the [International Committee of Medical Journal Editors](#).

Cover letter

Your cover letter should inform the Editor of any special considerations regarding your submission, including but not limited to:

1. Details of related papers published or submitted for publication.
 - Copies of related papers should be submitted as supplementary data to help the Editor decide how to handle the matter.
2. Details of previous reviews of the submitted article.
 - The previous Editor's and reviewers' comments should be submitted as supplementary data along with your responses to those comments. Editors encourage authors to submit these previous communications and doing so may expedite the review process.

Whether any of the material could be published as data supplements rather than in the print version of the article.

Title page

The title page **must** contain the following information:

1. The title.
2. The name, postal address, e-mail, telephone and fax numbers of the corresponding author.
3. The full names, institutions, city and country of all co-authors.
4. Up to five keywords or phrases suitable for use in an index (it is recommended to use [MeSH](#) terms).
5. Word count - excluding title page, abstract, references, figures and tables.

Manuscript format

The manuscript format must be presented in the following order:

1. Title page
2. Abstract (or summary for case reports)
3. Main text (tables should be in the same format as your article and embedded into the document where the table should be cited; images must be uploaded as separate files)
4. Acknowledgments, Competing interests, Funding
5. Copyright licence statement
6. References
7. Appendices

Do not use the automatic formatting features of your word processor such as endnotes, footnotes, headers, footers, boxes etc.

Provide appropriate headings and subheadings as in the journal. We use the following hierarchy: **BOLD CAPS**, **bold lower case**, Plain Text, *Italics*.

Cite illustrations in numerical order (fig 1, fig 2 etc) as they are first mentioned in the text.

Tables should be in the same format as your article and embedded into the document where the table should be cited.

Images **must not** be embedded in the text file but submitted as individual files (view further details in File Formats.)

Filenaming convention

Where possible, please name your manuscript and image files as shown below. (Please note: the manuscript ID # appears at the top of each submission page as soon as you start your submission; author refers to the corresponding author's last name.)

1. Your manuscript file should be named as: **yr_manuscript id number_author**
(for example: 2005_001234_clark)
2. Your image file should be named as: **yr_manuscript id number_F#**
(for example: 2005_001234_F1)

Statistics

Statistical analyses must explain the methods used.

[Guidelines on presenting statistics.](#)

[Guidelines on RCTs: CONSORT, QUORUM, MOOSE, STARD, and Economic submissions.](#)

Style

Abbreviations and symbols must be standard and SI units used throughout except for blood pressure values which are reported in mm Hg.

Whenever possible, drugs should be given their approved generic name. Where a proprietary (brand) name is used, it should begin with a capital letter.

Acronyms should be used sparingly and fully explained when first used.

[View more detailed style guidelines.](#)

Figures/illustrations

Black and white images should be saved and supplied as **GIF, TIFF, EPS or JPEG** files, at a **minimum resolution of 300 dpi** and an image size of 9 cm across for single column format and 18.5 cm for double column format.

Colour images should be saved and supplied as **GIF, TIFF, EPS or JPEG** files, to a **minimum resolution of 600 dpi** at an image size of 9 cm across for single column format and 18.5 cm for double column format.

Images should be mentioned in the text and figure legends should be listed at the end of the manuscript.

During submission, when you upload the figure files please label them as Figure 1, Figure 2, etc. The file label will not appear in the pdf but the order in which the figures uploaded should be sufficient to link them to the correct figure legend for identification.

We can accept multi-page Powerpoint files. Alternatively, Powerpoint files can be saved as JPEG files and submitted as a standard image file.

Histograms should be presented in a simple, two-dimensional format, with no background grid.

Please note: Do not submit colour figures unless you are willing to pay the cost of publishing your figures in colour. If you do not wish to pay the colour charges please submit your figures in black and white.

The journal charges authors for the cost of reproducing colour images on all unsolicited articles. This charge is heavily subsidised by the journal and covers origination costs only. If an image is supplied as a **composite figure** that contains numerous parts (for example, fig 1A-D), the image will be considered as a single image, provided that all the parts are supplied within a single file that prints out at an overall size no larger than A4 (210 mm x 297 mm). The charge for **colour** processing will be **£100 + VAT** for the figure. Multi-part colour images supplied as **separate files will be charged at £100 + VAT for each file**. The charge only applies to images accepted for print publication and not online only or data supplement files.

Care should be taken in planning composites because combining different images with widely varying colours can lead to contamination or loss of colour and poor quality results. When submitting your manuscript, please ensure to include a name and address where the invoice should be sent for the colour reproduction costs. If an address is not included, the invoice will be sent to the corresponding author.

Unacceptable file formats

Any file using OLE (Object Linking and Embedding) technology to display information or embed files, Bitmap (.bmp), PICT (.pict), Photoshop (.psd), Canvas (.cnv), CorelDRAW (.cdr); Excel (.xls); and locked or encrypted PDFs are not acceptable.

Tables

Tables should be submitted in the same format as your article and embedded into the document where the table should be cited. Please note: Bench>Press **cannot** accept Excel files. If your table(s) are in Excel, copy and paste them into the manuscript file. In extreme circumstances, Excel files can be uploaded as supplementary files; however, we advise against this as they will not be acceptable if your article is accepted for publication.

Tables should be self-explanatory and the data they contain must not be duplicated in the text or figures.

References

Authors are responsible for the accuracy of references cited: these should be checked against the original documents before the paper is submitted. It is vital that the references are styled correctly so that they may be hyperlinked.

In the text

References must be numbered sequentially as they appear in the text. References cited in figures or tables (or in their legends and footnotes) should be numbered according to the place in the text where that table or figure is first cited. Reference numbers in the text must be given in square brackets immediately after punctuation (with no word spacing) - for example, .[6] not [6].

Where more than one reference is cited, separate by a comma - for example, [1, 4, 39]. For sequences of consecutive numbers, give the first and last number of the sequence separated by a hyphen - for example, [22-25]. References provided in this format are translated during the production process to superscript type, which act as hyperlinks from the text to the quoted references in electronic forms of the article.

In the reference list

References must be double spaced (numbered consecutively in the order in which they are mentioned in the text) in the [slightly modified] Vancouver style. Only papers published or in press should be included in the reference list. (Personal communications or unpublished data must be cited in parentheses in the text with the name(s) of the source(s) and the year. Authors should get permission from the source to cite unpublished data.)

Punctuation of references must follow the [slightly modified] Vancouver style:

12 Surname AB, Surname CD. Article title. Journal abbreviation. Year;Vol:Start page-End page.

Use one space only between words up to the year and then no spaces. The journal title should be in italic and abbreviated according to the style of Medline. If the journal is not listed in Medline then it should be written out in full.

[Check journal abbreviations using PubMed.](#)

List the names and initials of all authors if there are 3 or fewer; otherwise list the first 3 and add et al.

Example references:

Journal

13 Koziol-McClain J, Brand D, Morgan D, et al. Measuring injury risk factors: question reliability in a statewide sample. *Inj Prev* 2000;6:148-50.

Chapter in book

14 Nagin D. General deterrence: a review of the empirical evidence. In: Blumstein A, Cohen J, Nagin D, eds. *Deterrence and incapacitation: estimating the effects of criminal sanctions on crime rates*. Washington, DC: National Academy of Sciences 1978:95-139.

Book

(personal author or authors) (all book references should have specific page numbers)

15 Howland J. Social norms and drunk driving countermeasures. In: Graham JD, ed. *Preventing automobile injury: new findings from evaluative research*. Dover, MA: Auburn House Publishing Company 1988:163-96.

Abstract/supplement

16 Roxburgh J, Cooke RA, Deverall P, et al. Haemodynamic function of the carbomedics bileaflet prosthesis [abstract]. *Br Heart J* 1995;73 (suppl 2):P37.

Electronic citations

Basically, websites are referenced with their URL and access date, and as much other information is given as is available. Access date is important as websites can be updated and URLs change. The "date accessed" can be later than the acceptance date of the paper, and it can be just the month accessed. See the 9th edition of the AMA Manual of Style for further examples.

electronic journal articles:

Morse SS. Factors in the emergency of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1995 Jan-Mar;1(1).
www.cdc.gov/ncidod/EID/vol1no1/morse.htm (accessed 5 Jun 1998).

Use as much information as the author gives. The volume/number information in the URL will take the user to the start of the individual document; ask the author to supply or confirm. Also ask authors to supply the date they accessed the file.

Online First

Each Online First article has a unique Digital Object Identifier (DOI). This should be included in all citations.

BEFORE the article has appeared in an issue

Use the citation format:

Sabin MA, Ford AL, Holly JMP, Hunt LP, Crowne EC, Shield JPH. Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic. *Arch Dis Child*. Published Online First: 24 October 2005. doi:10.1136/adc.2005.083485

AFTER the article has appeared in an issue

Use the citation format:

Sabin MA, Ford AL, Holly JMP, Hunt LP, Crowne EC, Shield JPH. Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic. Arch Dis Child 2006; 91:126-130 doi:10.1136/adc.2005.083485 [published Online First: 24 October 2005].

Electronic Letters

Author. Title of letter. Journal name Online [eLetter] Date of publication. url

eg: Krishnamoorthy KM, Dash PK. Novel approach to transseptal puncture. Heart Online [eLetter] 18 September 2001.
<http://heart.bmj.com/cgi/eletters/86/5/e11#EL1>

[Check your citation information using PubMed.](#)

Digital Object Identifiers (DOIs)

DOIs are a unique string created to identify a piece of intellectual property in an online environment, particularly useful for articles which have been published online before appearing in print (therefore the article has not yet been assigned the traditional volume, issue and page number reference).

The DOI is a permanent identifier of all versions of an article, whether raw manuscript or edited proof, online or in print. Thus the DOI should ideally be included in the citation even if you want to cite a print version of an article.

How to cite articles before they have appeared in print

To cite an electronic article that has not yet appeared in print please use the following citation format:

1. Alwick K, Vronken M, de Mos T, et al. Cardiac risk factors: prospective cohort study. Ann Rheum Dis. Published Online First: 5 February 2004. doi:10.1136/ard.2003.001234

How to cite articles once they have appeared in print

Once the article has been printed the citation should also include the traditional year, volume and page numbers, as well as the DOI and original date of publication.

1. Vole P, Smith H, Brown N, et al. Treatments for malaria: randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2003;327:765-8 doi:10.1136/ard.2003.001234 [published Online First: 5 February 2004].

[More comprehensive guidance about DOI's.](#)