

Eduardo Siqueira Waihrich

**Influência da Anatomia do Sifão Carotídeo na Apresentação e Resposta ao
Tratamento de Aneurismas Cerebrais**

Brasília

2017

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Pós-graduação em Ciências Médicas

Eduardo Siqueira Waihrich

Influência da Anatomia do Sifão Carotídeo na Apresentação e Resposta ao
Tratamento de Aneurismas Cerebrais

Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Doutor em
Ciências Médicas da Universidade de
Brasília.

Orientadora: Prof. Dra Iruena Moraes Kessler

Brasília
2017

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

SED24i Siqueira Waihrich, Eduardo
Influência da Anatomia do Sifão Carotídeo na Apresentação
e Resposta ao Tratamento de Aneurismas Cerebrais / Eduardo
Siqueira Waihrich; orientador Iruena Moraes Kessler. --
Brasília, 2017.
55 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2017.

1. Aneurismas cerebrais. 2. Stents redirecionadores de
fluxo. 3. Anatomia do sifão carotídeo . 4. Ruptura . I.
Moraes Kessler, Iruena, orient. II. Título.

Eduardo Siqueira Waihrich

Influência da Anatomia do Sifão Carotídeo na Apresentação e Resposta ao
Tratamento de Aneurismas Cerebrais

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovado em 25 de Julho de 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Iruena Moraes Kessler – Presidente

Instituição: UnB

Prof. Dr. Benicio Oton Lima

Instituição: Faciplac

Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Instituição: UnB

Marcio Nakanishi

Instituição: UnB

Oswaldo Ribeiro Marquez Neto – Suplente

Instituição: HBDF

Dedico essa conquista à minha esposa amada, que esteve ao meu lado nos últimos anos e estará nos próximos anos, ao meu filho amado e a quem esteve do meu lado nos primeiros passos, meus pais e irmãos.

AGRADECIMENTOS

Obrigado de todo coração ao Professor Charbel Mounayer pelos importantes aprendizados a mim oferecidos e pela oportunidade dada em seu serviço e à Professora Iruena Kessler pela credibilidade, confiança e direcionamento.

RESUMO

Introdução: Os Aneurismas Cerebrais ainda são considerados como patologias devastadoras de etiologia complexa e não completamente compreendidas. A anatomia do sífão carotídeo pode estar relacionada à formação e desenvolvimento dessas lesões. Os *Stents* Redirecionadores de Fluxo (SRF) são dispositivos que podem alterar a anatomia do sífão carotídeo.

Objetivos: O objetivo desse estudo é avaliar a correlação entre a anatomia do sífão carotídeo com a formação e evolução de aneurismas cerebrais e as repercussões nessa anatomia após a liberação de SRF.

Método: Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016, angiografias digitais com subtração em incidência de perfil estriado de 692 pacientes tratados consecutivamente com o diagnóstico de aneurisma cerebral (AC) no Departamento de Neurorradiologia intervencionista do Hospital Universitário de Limoges – França foram analisados. Desses, 183 pacientes com AC localizados no Sífão Carotídeo tratados foram tratados com SRF tipo Pipeline® e acompanhados por 6 meses. Os ângulos anteriores e posteriores do sífão carotídeo foram medidos e correlacionados com dados como relação a localização, apresentação, tamanho das lesões e resultado conforme a classificação de O’Kelly-Marotta utilizando análises multivariadas.

Resultados: De 692 aneurismas, 225 (32,51%) eram rotos e 467 (67,49%) não rotos, 218 (31,50%) se localizavam no sífão carotídeo e 474 (68,50%) eram distais ao sífão. O tamanho médio dos aneurismas foi de $7,99 \pm 6,95$ mm. A análise multivariada evidenciou relação entre o ângulo anterior do sífão $> 15,40^\circ$ com: Ruptura ($P=0,005$), localização do aneurisma após o sífão carotídeo ($P = 0,034$), aneurismas de maiores tamanhos ($P=0,015$), e aumento anual de 1,002mm do tamanho aneurismático ($P = 0,015$). A implantação de SRF esteve associada à mudanças imediatas da morfologia do sífão carotídeo e na angiografia de controle após 6 meses. O ângulo anterior aumentou de $3,97^\circ \pm 25,06^\circ$ para $22,05^\circ \pm 25,18^\circ$ ($P < 0,001$) e o ângulo posterior de $71,98^\circ \pm 31,27^\circ$ para $79,43^\circ \pm 31,80^\circ$ ($P < 0,001$). A análise multivariada evidenciou aumento progressivo e estatisticamente significativa da frequência de oclusão total (grau D) do aneurisma no controle de 6 meses a medida que aumenta o ângulo anterior (RP = 1,42, para aumentos entre $5,3^\circ$ a 12° ($P = 0,017$); RP = 1,56, para aumentos entre $12,1^\circ$ a $27,6^\circ$ ($P = 0,002$); RP = 1,83; para aumentos acima de $27,6^\circ$ ($P < 0,001$), em relação a aumentos menores que $5,3^\circ$).

Conclusão: Houve relação direta, significativa e independente do aumento do ângulo anterior com aneurisma cerebrais localizados após o sífão carotídeo, maiores lesões e maior risco de ruptura. A implantação de SRFs geram mudanças morfológicas no sífão carotídeo, particularmente o aumento do ângulo anterior que se mostrou relacionado direta e estatisticamente com maior chance de oclusão da lesão no controle angiográfico após 6 meses. Esses achados sugerem que a morfologia do sífão carotídeo acarreta a mudanças hemodinâmicas que podem estar associados na formação e evolução dos aneurismas cerebrais.

Palavras-chave: sífão carotídeo, anatomia vascular, aneurisma cerebral, *stents* redirecionadores de fluxo.

ABSTRACT

Introduction: Brain aneurysms are still devastating disease of complex etiology and not fully understood. The anatomy of the carotid siphon may be related to the formation and development of these lesions. Flow Diverters Stents (FDS) are devices that can change the anatomy of the siphon.

Objectives: The objective of this study is to evaluate the implication of carotid siphon anatomy in formation and evolution of brain aneurysms and the repercussions in this anatomy after FDS deployments.

Methodology: Between January 2007 and December 2016, digital angiography with subtraction in strict lateral view of 692 patients consecutively treated with the diagnosis of brain aneurysm (BA) in the Department of Neuroradiology of the University Hospital of Limoges - France were analyzed. Of these, 183 patients with BA located in the Carotid Siphon treated with Pipeline® FDS deployment were followed for 6 months. The anterior and posterior angles of the carotid siphon were measured and correlated with data such as location, presentation, lesion size and outcome according to the O'Kelly-Marotta classification using multivariate analyzes.

Results: Of 692 aneurysms, 225 (32.51%) were ruptured and 467 (67.49%) were not ruptured, 218 (31.50%) located in the carotid siphon and 474 (68.50%) were distal to the siphon, The mean size of the aneurysms was 7.99 ± 6.95 mm. The multivariate analysis revealed a significative relationship between angles $> 15,40^\circ$ and rupture ($P = 0.005$), location after carotid siphon ($P = 0.034$) and larger aneurysms ($P = 0.015$). Multivariate analysis also showed an increase of 1.002 mm in aneurysmal size per patient year ($P = 0.015$). The FDS deployment was associated with immediate changes and at the 6-month control angiography of the carotid siphon morphology. The anterior angle increased from $3.97^\circ \pm 25.06^\circ$ to $22.05^\circ \pm 25.18^\circ$ ($P < 0.001$) and the posterior angle from $71.98^\circ \pm 31.27^\circ$ to $79.43^\circ \pm 31.80^\circ$ ($P < 0.001$). The multivariate analysis showed a progressive and statistically significant increase in total occlusion frequency (grade D) of aneurysm at 6-month control as the anterior angle increases (PR = 1.42, for increases between 5.3 and 12o = 0.017), RP = 1.56, for increases between 12.1o to 27.6o ($P = 0.002$), RP = 1.83, for increases above 27.6o ($P < 0.001$), in relation to smaller increases Than 5.3).

Conclusion: There was a right, significant and independent relation to the anterior angle increase with aneurysm located after the carotid siphon, greater lesions and greater risk of rupture. FDS deployment generated morphological changes in the carotid siphon, particularly the anterior angle increase that was shown to be directly and statistically related to a greater chance of lesion occlusion in the 6-month angiographic control. These findings show that the morphology of the carotid siphon causes hemodynamic changes that may be associated in brain aneurysms formation and evolution.

Key words: carotid siphon, vascular anatomy, cerebral aneurysm, flow diverter stents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sifão carotídeo: angiografia digital com subtração em incidência de perfil evidenciando os segmentos constituintes do sifão carotídeo (arquivo pessoal).	17
Figura 2 - Tipos de sifão descritos por Krayenbuehl e Yasargil.....	18
Figura 3 - Tipos de sifões descritos por Zhong.	19
Figura 4 – Método utilizado para mensuração dos ângulos posteriores e anteriores.	26
Figura 5 - Exemplo de aferição dos ângulos de um sifão tipo V.	27
Figura 6 - Classificação de O’Kelly-Marotta (adaptado de 35).....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultado da análise em quartis para o ângulo anterior utilizando a regressão múltipla de Poisson (37) com variância robusta.....	30
Tabela 2 – Dados demográficos gerais e angiográficos de 692 aneurismas.....	34
Tabela 3 – Distribuição em números absolutos e porcentagem de cada tipo de sifão	35
Tabela 4 - Prevalência da localização do Aneurisma Cerebral conforme variáveis estudadas, tendo como variável dependente a localização.....	36
Tabela 5 - Distribuição das variáveis de estudo em relação a localização de acordo com as razões de chances brutas (bivariada) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.	37
Tabela 6 - Distribuição das variáveis de estudo em relação a localização de acordo com as razões de chances ajustadas conforme modelo de regressão de logística generalizada e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.	38
Tabela 7 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.	39
Tabela 8 - Análise de chance de ruptura por subgrupo de localização de acordo com o ângulo anterior maior ou menor que a mediana e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.....	40
Tabela 9 - Resultados das análises de regressão linear múltipla com relação ao tamanho do aneurisma.....	41
Tabela 10 - Dados demográficos, angiográficos e a distribuição dos sifões carotídeos segundo a classificação de Zhong (16) dos 183 pacientes selecionados para do estudo.....	42
Tabela 11 - Comparação entre os valores médios dos ângulos anteriores e posteriores imediatamente antes e após a liberação do SRF e no controle angiográfico de 6 meses	43
Tabela 12 - Resultado angiográfico obtido em 6 meses (Classificação de O’Kelly-Marotta) e valores médios dos ângulos anteriores e posteriores dos graus D e não-D	43

Tabela 13 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.	44
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Aneurismas cerebrais
ACA	Artéria cerebral anterior
ACM	Artéria cerebral média
ADS	Angiografias digitais com subtração
AVE	Acidentes vasculares encefálicos
Bifurcação	Bifurcação da artéria carótida interna
ComA	Artéria comunicante anterior
ComP	Segmento comunicante posterior
Cor Ant	Segmento coroideo anterior
ECP	Estresse de cisalhamento de parede
FRG	Fatores de risco geométricos
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Intervalo de confiança
Oftálmico	Segmento oftálmico
RC	Razão de chances
RP	Razão de prevalência
SRF	<i>Stents</i> redirecionadores de fluxo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	14
1.2	FATORES DE RISCO.....	14
1.3	O SIFÃO CAROTÍDEO	16
1.4	ESTRESSE DE CISALHAMENTO DE PAREDE.....	20
1.5	STENTS REDIRECIONADORES DE FLUXO	21
1.6	JUSTIFICATIVA.....	21
2	OBJETIVOS.....	23
2.1	PRINCIPAL.....	23
2.2	SECUNDÁRIOS.....	23
3	MATERIAL E MÉTODO.....	24
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
3.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	24
3.3	DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA	25
3.4	AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA E DOS ÂNGULOS DO SIFÃO CAROTÍDEO 25	
3.5	ANEURISMAS TRATADOS COM STENTS REDIRECIONADORES DE FLUXO.....	27
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
4	RESULTADOS.....	33
4.1	DADOS DEMOGRÁFICOS.....	33
4.2	CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA.....	34
4.3	LOCALIZAÇÃO	35
4.4	RUPTURA.....	38
4.5	TAMANHO DA LESÃO	40
4.6	MODIFICAÇÕES PÓS IMPLANTAÇÃO DOS STENTS REDIRECIONADORES DE FLUXO	41
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO	51
	BIBLIOGRAFIA	52
	APÊNDICE A – ARTIGO.....	56
	APÊNDICE B – ARTIGO.....	62

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Aneurismas cerebrais (AC) são lesões adquiridas, caracterizadas como dilatações saculares ou difusas da parede das artérias intracranianas. Trata-se de uma patologia que acomete 5 a 10% da população em geral, sendo cerca de 3 vezes mais comum em mulheres que em homens (1). Setenta a 75% dos pacientes apresentam lesões únicas e o restante portam múltiplas lesões, podendo acometer ambos os hemisférios e tanto na circulação carotídea como na vértebro-basilar (2).

A maioria absoluta dos AC são assintomáticos. Entre os sintomáticos, cerca de 80% se manifestam como um ictus vascular hemorrágico, caracterizado pelas hemorragias subaracnóideas espontâneas (HSAE), os demais 20% podem se apresentar como quadros de efeito de massa, eventos tromboembólicos e/ou cefaleias inespecíficas (3).

A HSAE secundária à ruptura de AC é descrita como uma doença habitualmente devastadora, perfazendo cerca de 5% de todos os acidentes vasculares encefálicos (AVE), com incidência média de 10 casos por 100.000 indivíduos. O pico de incidência é entre 50 a 60 anos (apenas 20% dos casos ocorrem antes de 45 anos) e há considerável predominância para o sexo feminino: 1,6 casos femininos para 1 caso masculino. Essa predominância feminina provavelmente é decorrente de alterações hormonais, tendo em vistas primíparas ou pacientes com menarca mais tardia apresentarem redução do risco (4,5).

1.2 FATORES DE RISCO

A exata etiologia da formação do AC permanece incerta. Entretanto, é consenso que os AC são lesões adquiridas, iniciadas de alguma lesão de origem genética, aterosclerótica, traumática ou inflamatória no endotélio vascular e desenvolvidas pelo stress hemodinâmico nessa região (6). Fatores como

hipertensão arterial sistêmica (HAS), uso de contraceptivos orais, drogas de abuso (cigarro, cocaína e álcool), gravidez, procedimentos diagnósticos neurocirúrgicos (punção lombar e angiografia cerebral) estão classicamente associados ao desenvolvimento das lesões ou ao aumento do índice de ruptura aneurismática (6-8). Além disso, fatores ambientais e geográficos, como estação do ano e territórios mais frios, aumentam a incidência da ruptura (6-8). Algumas síndromes genéticas estão associadas ao aumento da incidência de aneurismas intracranianos, como a doença policística renal autossômica dominante tipo I e II, síndrome de Marfan, neurofibromatose tipo I e a síndrome de Ehlers-Danlos tipo II e IV (8). Pacientes que já foram tratados por um aneurisma roto, também apresentam risco aumentado de desenvolver outra lesão, em torno de 2% ao ano, contra 1% da população em geral (6-9). A herança genética relacionada ao desenvolvimento aneurismático tem se mostrado complexa e multigênica; genes como 1p34.4-36.13, 7q11, 19q13.3, Xp22, gene da sintase de óxido nítrico endotelial, entre outros, têm sido frequentemente encontrados em casos familiares de AC (9).

Acredita-se que esses diversos fatores confluem para adelgaçar a camada intimal e aumentar o stress hemodinâmico da parede arterial. O stress hemodinâmico é exercido basicamente pelos elementos do fluxo sanguíneo e pelo pulso em “martelo d’água”, o que explica a localização preferencial dos aneurismas saculares em bifurcações e convexidades de curvaturas vasculares, voltados para a direção que o fluxo estaria se não houvesse essas curvas (10). Assim, podemos sistematizar a interação hemodinâmica como a força inercial do fluxo, perpendicular à parede arterial, e a força paralela de cisalhamento causada pela viscosidade e fricção dos elementos sanguíneos com a parede arterial (10). A forma como essas forças interagem na formação, desenvolvimento e ruptura das lesões aneurismáticas ainda é motivo de debate, mas, aparentemente, o estresse de cisalhamento seria mais importante nos momentos iniciais de formação aneurismal, enquanto a força inercial do fluxo sanguíneo seria mais importante para o desenvolvimento tardio e ruptura das lesões (11).

Dentro desse aspecto, o sifão carotídeo merece especial importância, já que constitui a porta de entrada do fluxo sanguíneo da circulação cerebral anterior, sendo caracteristicamente a porção mais sinuosa da carótida interna e, juntamente com o complexo comunicante anterior, são responsáveis por albergar cerca de 80% dos AC (4,10).

1.3 O SIFÃO CAROTÍDEO

O sifão carotídeo corresponde à porção da carótida interna que se inicia no final do seu segmento petroso (ou segmento lácer) e termina na bifurcação da carótida interna supraclinoídea. A primeira porção, o final do segmento petroso, caracteriza-se pelo trajeto da carótida ao sair de seu trajeto exclusivamente intraósseo e atravessar a prega de dura-máter ao redor do forâmen lácer. Essa porção pode apresentar ramos normalmente não visíveis angiograficamente, dentre os quais podemos destacar o ramo carótico-timpânico e a artéria vidiana (12).

A carótida adentra o seio cavernoso após transpassar o ligamento petrolingual, onde apresenta inicialmente um segmento vertical ascendente e em seguida observamos a primeira importante curvatura, o ângulo posterior, de cerca de 90° em direção anterior, seguido por uma porção horizontal intra-cavernosa, que termina em uma segunda curvatura, o ângulo anterior, com cerca de 160 graus em direção ascendente e posterior. Em seu trajeto intracavernoso, a carótida normalmente dá origem, inicialmente, ao tronco meningo-hipofisário, próximo à sua primeira curvatura e, em seguida, ao tronco ínfero-lateral, na extensão de seu segmento horizontal (13).

Após a segunda curvatura, a carótida interna atravessa dois anéis durais e emerge para um novo segmento horizontal, porém agora supraclinoideo e intradural, onde lança seus principais ramos (artéria oftálmica, artéria comunicante posterior e artéria coroídea anterior), terminado com sua bifurcação, onde dá origem à artéria cerebral média e à artéria cerebral anterior, o que marca também o fim do sifão carotídeo (14) (Figura 1).

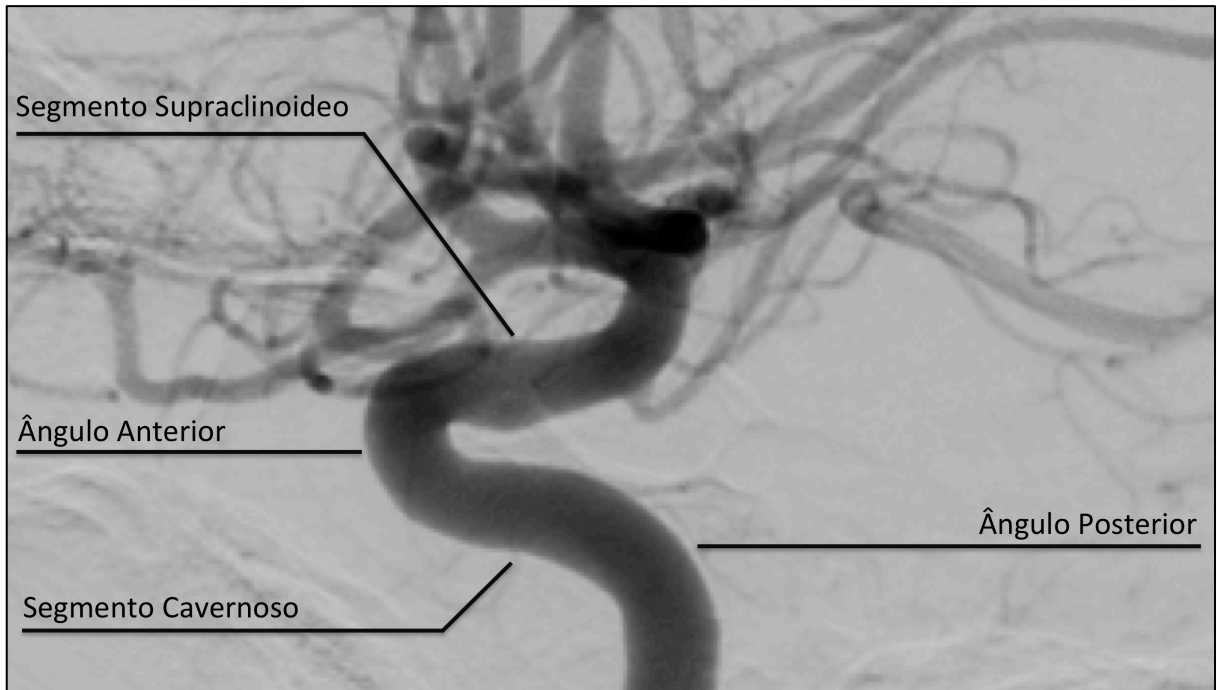


Figura 1 – Sifão carotídeo: angiografia digital com subtração em incidência de perfil evidenciando os segmentos constituintes do sifão carotídeo (arquivo pessoal).

Apesar desse padrão se apresentar repetitivo entre os indivíduos, importantes variações dos ângulos, tanto anterior, quanto posterior, foram identificados. Essas variações foram sistematizadas inicialmente por Krayenbuehl e Yasargil, que classificaram os sifões carotídeos, sob o ponto de vista puramente morfológico, em 7 subtipos, apresentados a seguir (15) (Figura 2):

- Tipo U, representando 40,1% na população até 20 anos, 35% entre 21 e 50 anos e 15,2% entre 51 e 74 anos;
- Tipo V, representando 14,6% na população até 20 anos, 24,5% entre 21 e 50 anos e 22,3% entre 51 e 74 anos;
- Tipo Arco, representando 45,2% na população até 20 anos, 14,6% entre 21 e 50 anos e 5,2% entre 51 e 74 anos;
- Tipo Omega, ausente até 20 anos, representando 23,7% na população entre 21 e 50 anos e 50,7% entre 51 e 74 anos;
- Tipo Duplo Sifão, ausente até 20 anos, representando 1,4% na população entre 21 e 50 anos e 4,1% entre 51 e 74 anos;
- Tipo Megasifão, ausente até 20 anos, representando 0,2% na população entre 21 e 50 anos e 2,3% entre 51 e 74 anos;

- Tipo Dolicosifão, ausente até 20 anos, representando 0,4% na população entre 21 e 50 anos e 1,5% entre 51 e 74 anos.

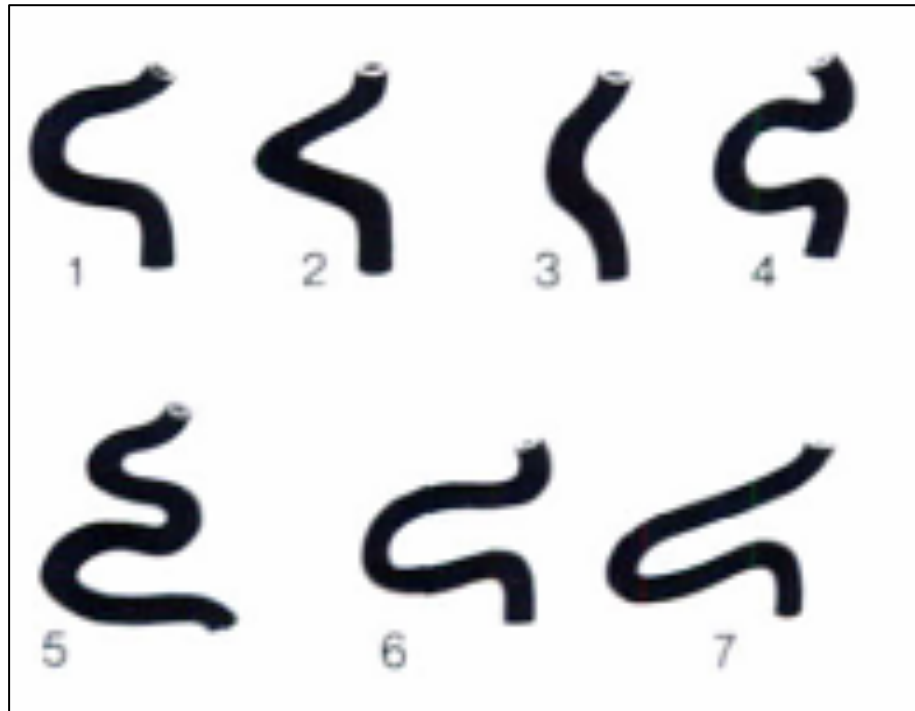


Figura 2 - Tipos de sifão descritos por Krayenbuehl e Yasargil.

- 1) tipo U, 2) tipo V, 3) tipo Arco, 4) tipo Omega, 5) tipo Duplo Sifão, 6) tipo Megasifão, 7) tipo Dolicosifão (15).

Posteriormente, essa classificação foi revisada por Zhong, simplificando e sistematizando a classificação em apenas quatro subtipos anatômicos do sifão carotídeo, apresentados a seguir (16) (Figura 3):

- Tipo U (cerca de 55% dos casos): porção supraclinoidea retificada com ângulo posterior maior que 0° e apresentando um amplo ângulo anterior de valores positivos;
- Tipo V (cerca de 27% dos casos): porção supraclinoidea retificada com ângulo posterior maior que 0° e apresentando um afilado ângulo anterior de valores positivos;
- Tipo C (cerca de 16% dos casos): porção supraclinoidea curvada, com ângulo posterior ao redor de 0° e apresentando um amplo ângulo anterior de valores negativos^o;

- Tipo S (cerca de 2% dos casos): porção supraclinoidea retificada com o ângulo posterior muito agudo ou negativo, ângulos anterior de valores negativos e apresentando um amplo ângulo anterior.

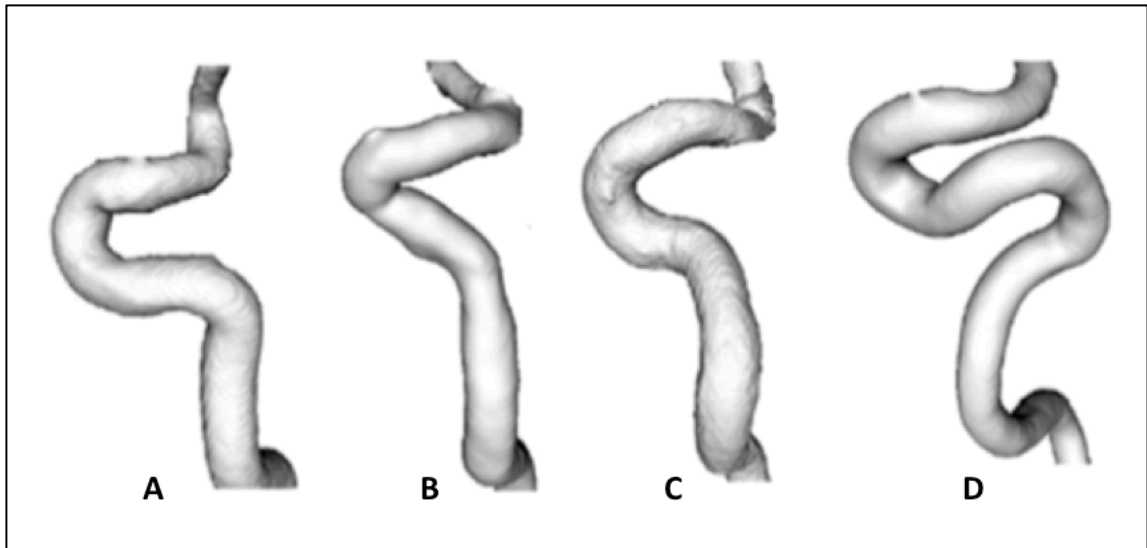


Figura 3 - Tipos de sífões descritos por Zhong.
A) tipo U, B) tipo V, C) tipo C, D) tipo S (16).

A primeira tentativa de sistematização geométrica e matemática dos sífões foi realizada por Lang e Reiter (17), que classificaram os sífões carotídeos em 3 subtipos, em razão exclusivamente do ângulo posterior. Assim, o tipo mais frequente, 49,3% dos casos, apresentavam o ângulo posterior em torno de 90° , o segundo subtipo, 36,0% dos casos, apresentava o ângulo inferior à 90° e o terceiro subtipo, 14,7%, com o ângulo maior que 90° .

Essa morfologia do sífão não é estática e varia progressivamente com o crescimento, desenvolvimento e processos degenerativos, especialmente decorrentes da doença aterosclerótica e hipertensiva (18).

Acredita-se que a principal função fisiológica dessas sucessivas curvaturas seria a atenuação da força vetorial do fluxo sanguíneo, com consequente redução do stress hemodinâmico para a circulação cerebral distal (18-20). Assim, temos uma constante interação entre as paredes vasculares do sífão carotídeo com a força de cisalhamento dos elementos sanguíneos e pulso em “martelo d’água” do fluxo arterial (19,20).

1.4 ESTRESSE DE CISALHAMENTO DE PAREDE

As consequências que as curvaturas da circulação cerebral geram na hemodinâmica do sifão carotídeo, bem como a relação entre a incidência de aneurismas e estenoses próximos às regiões de curvaturas acentuadas, têm sido objeto de estudos nos últimos anos (19,20).

Admite-se que a perda da energia cinética do fluxo sanguíneo linear, ao colidir com a parede endotelial das curvaturas, forçando a mudança de direção do fluxo sanguíneo e transformando o fluxo normalmente linear em helicoidal, esteja relacionada à transformação endotelial (18,21-23). Esse fenômeno gera a desaceleração do fluxo sanguíneo, diminuindo as interações de forças tangenciais com a parede do vaso, chamado de estresse de cisalhamento de parede (ECP) (22).

Estudos recentes têm evidenciado a relação direta da incidência de estenoses intracranianas em seguimentos com baixo ou oscilatório ECP (23-25). A caracterização de quais curvaturas e anatomias são mais propensas à cenários patológicos têm motivado vários estudos que buscam definir os fatores de risco geométricos (FRG) (24-26). Piccinelli e colaboradores, por exemplo, evidenciaram que curvaturas com pequeno raio e baixa angulação tendem a estar relacionados com a presença de aneurismas rotos (27). Kim e Kang, por sua vez, demonstraram que um curto segmento supraclinoideo da artéria carótida interna está diretamente associado ao aumento da incidência de aneurisma do segmento comunicante posterior (28). Chi Zhang e colaboradores, evidenciaram que sifões que apresentam curvaturas mais agudas acarretam importante diminuição e oscilação do ECP logo após as curvaturas, sendo esses os locais mais propícios para o desenvolvimento de estenoses (29). Silva Neto e colaboradores, por sua vez, evidenciaram que ângulos anteriores mais agudos estão estatisticamente relacionados com a incidência de aneurismas no segmento comunicante posterior (30). Sangalli descreve a associação entre aneurismas nas porções mais distais ao sifão carotídeo e as curvaturas menos agudas. (31).

Esses estudos têm contribuindo para a melhor compreensão dos FRG, porém pouco se sabe sobre as modificações anatômicas no sifão carotídeo e, conseqüentemente, das repercussões do ambiente hemodinâmicas que os mecanismos de intervenções neurocirúrgicas poderiam acarretar. Dispositivos como

stents intracranianos, molas destacáveis e até mesmo os clips de aneurismas podem modificar a morfologia do sifão carotídeo e o conhecimento dessas consequências poderia ser usado para obtermos melhores resultados terapêuticos. Tal aspecto se torna ainda mais importante quando levamos em conta que um terço dos aneurismas intracranianos são localizados no sifão carotídeo (4,32).

1.5 STENTS REDIRECIONADORES DE FLUXO

O acesso microcirúrgico dos aneurismas do sifão carotídeo muitas vezes pode ser considerado de alta complexidade técnica. Dessa forma, o tratamento endovascular tem-se popularizado como alternativa segura e eficaz (32,33).

Nos últimos 10 anos, um novo dispositivo para tratamento dos aneurismas intracranianos vem apresentando resultados promissores, os *stents* intracranianos redirecionadores de fluxo (SRF). Trata-se de cilindros com paredes formadas por um trançado de fios metálicos configurando fenestrações extremamente diminutas. Quando implantados na parede da artéria parental, as diminutas fenestrações possibilitam a passagem de sangue para os ramos penetrantes, evitando déficits neurológicos, porém bloqueiam a entrada de sangue no saco aneurismático, levando à trombose e posterior progressiva redução do seu volume (32,33).

Admite-se hoje que tais *stents*, em virtude de sua conformação estrutural de fios trançados, se adaptariam perfeitamente à anatomia do vaso em que foi implantado (32,32). Entretanto, nenhum estudo avaliou as modificações morfológicas e, conseqüentemente, hemodinâmicas que esses dispositivos podem causar após implante dos *stents* no sifão carotídeo.

1.6 JUSTIFICATIVA

A artéria carótida interna tem se mostrado um vaso especialmente importante para estudos do ECP e FRG, em virtude do seu alto débito sanguíneo, cerca de 20% do débito cardíaco, e de sua importante variabilidade entre os indivíduos no que diz respeito às curvaturas do sifão carotídeo (22).

Os estudos hemodinâmicos da circulação cerebral, no contexto da formação e desenvolvimentos de aneurismas cerebrais, têm se popularizado nos últimos anos. Contudo, tais estudos têm sido realizados em modelos experimentais *in vitro* ou em séries pequenas de casos, utilizando métodos sofisticados, dispendiosos e trabalhosos para análises geométricas, utilizando técnicas de reconstrução 3D e planificação das imagens após sua aquisição para a realização da aferição dos ângulos. Tal tecnologia agrega custo e demanda um maior tempo, não sendo possível sua utilização durante a avaliação ou tratamento de um paciente.

Na prática clínica, a imagem angiográfica em 2D é facilmente disponível e estudos têm evidenciado importante correlação estatística com a avaliação geométrica 3D e com a imagem 2D (validação cruzada de 77%) (21-23,27). Contudo, até o momento, nenhum estudo correlacionou, de forma sistemática, a presença de aneurismas cerebrais e as angulações das curvaturas dos sifões carotídeos aferidos pela imagem 2D.

Dessa forma, optamos por um método simples, reproduzível e passível de aplicação no momento cirúrgico para avaliação geométrica do sifão carotídeo e correlacionamos com a apresentação dos AC bem como com a resposta ao tratamento após a liberação de *stents* redirecionadores de fluxo.

2 OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

Identificar se há influência da anatomia do sifão carotídeo na ruptura, tamanho e localização dos AC da circulação anterior

2.2 SECUNDÁRIOS

- a. Avaliar se há mudanças na morfológicas do sifão carotídeo após a implantação de *stents* tipo redirecionadores de fluxo (SRF).
- b. Avaliar se as mudanças morfológicas após a implantação de *stents* tipo redirecionadores de fluxo influenciam o resultado final angiográfico.

3 MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado em uma coorte mista retrospectiva e prospectiva de pacientes portadores de aneurisma cerebral tratados entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016 no Departamento de Neurorradiologia Intervencionista do Centro Hospitalar Universitário de Limoges – França. Esse estudo é parte do programa de cooperação técnico-científica entre o Departamento de Neurocirurgia do Hospital Universitário de Brasília – Universidade de Brasília e o Centro de Neurorradiologia Intervencionista da Universidade de Limoges.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes portadores de AC da circulação anterior, rotos ou não rotos, tratados entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016, no Departamento de Neurorradiologia Intervencionista do Centro Hospitalar Universitário de Limoges – França.

Os pacientes deviam ter sido submetidos a angiografias digitais com subtração (ADS) pré e pós operatórias em incidências com padrões previamente estabelecidos para avaliação do sifão carotídeo e, no caso dos pacientes tratados com a implantação de SRF, ter sido submetido também a pelo menos uma outra angiografia de controle no sexto mês pós-operatório.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Aneurismas da circulação posterior;
- Pacientes com angiografia digital fora dos padrões;
- Documentos de arquivos incompletos;
- Impossibilidade de seguimento;
- Ausência de assinatura do termo de consentimento livre e informado;
- Negativa em participar do estudo.

3.3 DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA

- Variáveis clínicas e demográficas avaliadas:
 - a. Idade, sexo e sintomáticos ou assintomáticos.
- Variáveis de angiografia digital:
 - a. Localização dos aneurismas;
 - a.1. Sifão e pós-sifão
 - a.2. Os aneurismas do sifão foram subdivididos em:
 - Localizados no segmento cavernoso;
 - Localizados no segmento supraclinoideo;
 - a.3. Os aneurismas tratados com *stents* redirecionadores de fluxo foram subdivididos em:
 - Localizados na curvatura interna do sifão;
 - Localizados na curvatura externa do sifão.
 - b. Tamanho;
 - b.1. Os aneurismas foram subdivididos em pequenos (até 5mm), médios (5 a 10mm), grandes (10 a 25mm) e gigantes (> 25mm).
 - c. Relação domus/colo,
 - c.1 Definiu-se AC de colo largo os com relação domus/colo <1,5 (34).
- Variáveis com relação a intervenção cirúrgica:
 - a. Técnica utilizada
 - a.1 Embolização previa ou SRF como primeira escolha
 - b. Resultado angiográfico em seis meses

3.4 AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA E DOS ÂNGULOS DO SIFÃO CAROTÍDEO

Para a identificação do sifão carotídeo foram analisadas imagens de ADS intraoperatórias em perfil estrito com nivelamento ao nível dos meatos acústicos e injeção de contraste na carótida acometida. Em casos de lesões do complexo comunicante anterior, utilizou-se o lado de melhor definição angiográfica da lesão.

Os resultados foram mensurados por dois neurorradiologistas, utilizando a classificação morfológica do sifão carotídeo descrita por Zhong em tipos: U, V, C, ou S (Figura 3).

Os ângulos do sifão foram classificados pelo pesquisador em anterior e posterior, utilizando a intersecção entre 2 linhas de cada segmento reto do sifão carotídeo. Para o ângulo anterior, caso as linhas se cruzassem posterior ao sifão, em virtude de sua tortuosidade, atribuiu-se valores negativos para aferição do ângulo (Figura 4).

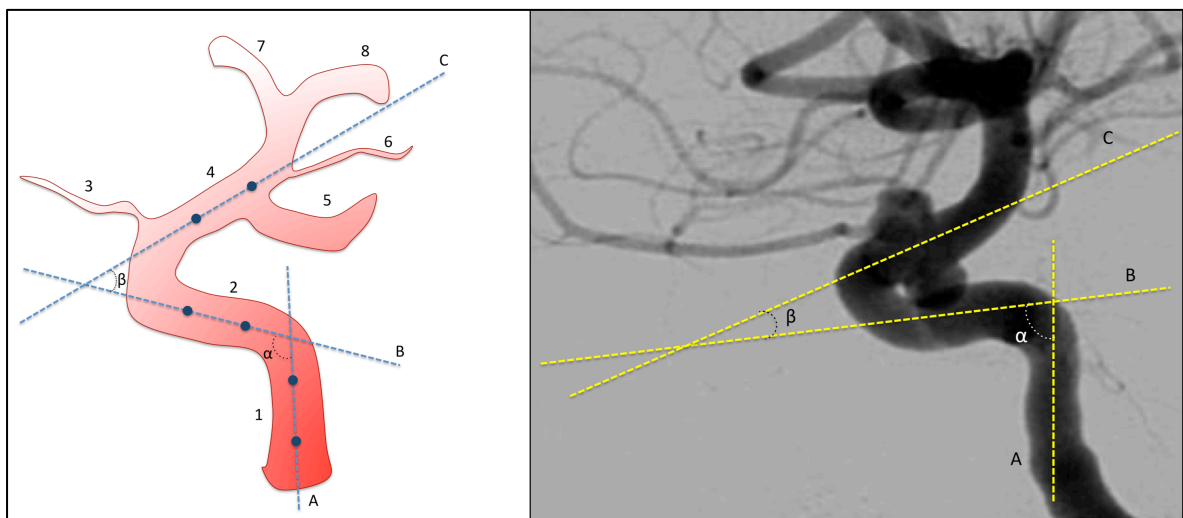


Figura 4 – Método utilizado para mensuração dos ângulos posteriores e anteriores.

A: reta passando por dois pontos separados localizados no ponto médio do diâmetro do vaso no segmento petroso ascendente; B: reta passando por dois pontos separados localizados no ponto médio do diâmetro do vaso no segmento cavernoso; C: reta passando por dois pontos separados localizados no ponto médio do diâmetro do vaso no segmento supraclinoideo; 1: segmento petroso ascendente; 2: segmento cavernosos; 3: artéria oftálmica; 4 segmento supraclinoideo; 5: artéria comunicante posterior; 6: artéria coroídea anterior; 7: artéria cerebral anterior; 8: artéria cerebral média; α : ângulo posterior; β : ângulo anterior.

Para ser classificado como tipo V as linhas que cortam a porção cavernosa e supraclinoidea obrigatoriamente deveriam se tocar dentro do limite angiográfico da artéria (Figura 5).

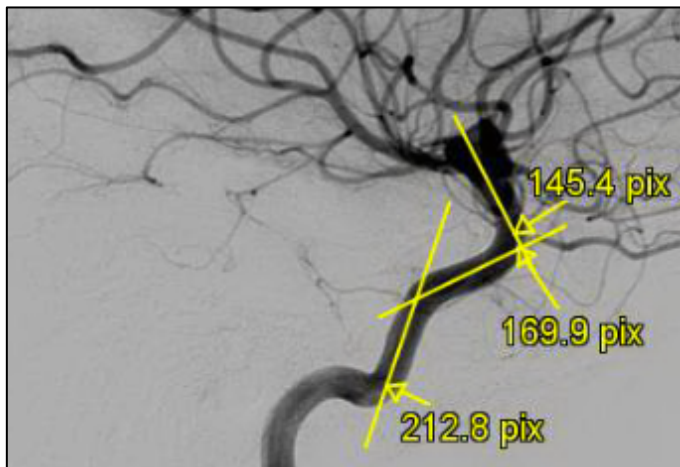


Figura 5 - Exemplo de aferição dos ângulos de um sifão tipo V.
Pix: unidade de imagem pixel.

Os ângulos considerados agudos foram aqueles entre 0 e 90 graus, ângulos retos com medida de 90 graus e obtusos com medida entre 90 e 180 graus, conforme classificação matemática clássica.

3.5 ANEURISMAS TRATADOS COM *STENTS* REDIRECIONADORES DE FLUXO

Os pacientes portadores de aneurismas localizados em algum ponto de toda a extensão anatômica do sifão carotídeo e tratados pela técnica de colocação de *Stent* de Fluxo tipo Pipeline® (ev3 Ind., Irvine, CA, EUA), tiveram seus ângulos aferidos, pela mesma metodologia descrita acima, imediatamente antes e após o tratamento e no controle angiográfico de 6 meses, sendo também classificado o grau de retenção de contraste, conforme classificação de O'Kelly-Marotta, conforme a Figura 6 (35).

Todos os pacientes receberam dupla antiagregação plaquetária (ácido acetilsalicílico 160mg ao dia e clopidogrel 75mg ao dia), sete dias previamente ao procedimento e mantido por 90 dias após o procedimento, seguindo com monoantiagregação (ácido acetilsalicílico 160mg ao dia) até completar um ano. O *stent* era liberado apenas nos pacientes que obtiveram resposta satisfatória no teste de antiagregação Verifynow® (Accriva Ind., San Diego, CA, United States). Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral, utilizando o sistema triaxial de

suporte, com bainha longa Neuro Max 088® (Penumbra Ind., Alameda, CA, United States), cateter intermediário Navien® (Covidien Ind., Irvine, CA, United States) e microcateter Marksman® (Covidien Ind., Irvine, CA, United States), navegado sobre microguia Silver Speed® (Covidien Ind., Irvine, CA, United States). Os pacientes foram despertados imediatamente após o procedimento, permanecendo em terapia intensiva por 24 horas e liberados para domicílio em 48 horas.

Foram selecionados os pacientes que possuíam ao menos o controle de 6 meses. Pacientes que apresentaram incidência de perfil fora dos padrões já descritos, que apresentaram arquivos incompletos não possibilitando verificar o seguimento, que não tiveram assinado o consentimento livre e informado ou que não desejaram participar do estudo, foram excluídos do estudo.

Foi considerado como sucesso terapêutico a exclusão total da lesão da circulação cerebral, representada pelo resultado D da classificação de O’Kelly-Marotta e como sucesso parcial foi considerado qualquer resultado não-D. A diferença entre os ângulos no momento do melhor resultado obtido e imediatamente antes do tratamento foi comparado entre os grupos D e não-D.

Grau de estagnação →	1 arterial	2 Capilar	3 Venoso
A Enchimento total (>95%)			
B Enchimento Subtotal (5-95%)			
C Resquício em colo (<5%)			
D Sem enchimento			

Figura 6 - Classificação de O’Kelly-Marotta (adaptado de 35).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise se deu em duas etapas: bivariada e múltipla. Em ambas, as razões de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados. Na análise bivariada verificou-se a associação entre as variáveis localização, ruptura e tamanho da lesão com relação aos ângulos anteriores e posteriores. Em seguida, utilizou-se como variáveis independentes a idade, as medidas dos ângulos anteriores e posteriores, a localização dos aneurisma na extensão do sifão carotídeo, o tamanho da lesão e o colo aneurismático com relação a ocorrência de cura radiológica (Classificação D na escala de O'Kelly-Moratta). Posteriormente, realizou-se a análise múltipla, conforme as técnicas relatadas a seguir, para verificar a influência isolada de cada variável independente. Utilizou-se o software SPSS, versão 22.0 (IBM, Armonk, New York) com valor de $P < 0,05$ considerado significativo.

3.6.1 Localização

Para a avaliação da influência da medida dos ângulos anteriores e posteriores, a localização do aneurisma cerebral (segmento cavernoso do sifão, segmento supraclinoideo do sifão e pós sifão) foi considerada como sendo a variável dependente, considerando-se a localização no segmento supraclinoideo do sifão como a categoria de referência. As variáveis independentes coletadas foram: sexo, idade (≤ 55 e > 55 anos), ruptura (não e sim), tamanho (≤ 5 mm, 6mm a 10mm, 11mm a 25mm e > 25 mm); ângulo anterior ($\leq 15,40$ e $> 15,40$ graus) e ângulo posterior ($\leq 88,15$ e $> 88,15$ graus).

A escolha dos pontos de corte para as variáveis ângulo anterior e posterior se deu pela mediana, em virtude de não haver linearidade entre as variações dos ângulos e as demais variáveis numéricas. A linearidade foi verificada segundo procedimento proposto por Hosmer e Lemeshow (36). Inicialmente dividimos os espectros dos ângulos em quartis e verificamos que os coeficientes estimados dos

dois primeiros quartis são similares, da mesma forma que dos dois últimos quartis também são similares em magnitude, apresentado grande superposição dos intervalos de confiança (Tabela 1). Esses dados sugerem que a análise estatística dicotomial (acima e abaixo da mediana) seria mais apropriada.

Tabela 1 - Resultado da análise em quartis para o ângulo anterior utilizando a regressão múltipla de Poisson (37) com variância robusta.

Quartil	1	2	3	4
N	173	173	173	173
Intervalo	-45,00 a -7,15	-7,15 a 15,40	15,40 a 32,35	32,35 a 91,80
Mediana	-26,08	4,12	23,87	62,07
Coefficiente estimado	0	0,13	0,39	0,37
Intervalo de Confiança 95%	-	(0,81 a 1,61)	(1,08 a 2,02)	(1,04; a 199)

N = número de pacientes

Para testar o efeito das variáveis independentes sobre a localização foram utilizados modelos de regressão logística generalizada (36). Na análise bivariada verificou-se a associação entre cada variável independente e a localização do aneurisma. Posteriormente, realizou-se a análise múltipla. A multicolinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada. Considerou como limite da presença de multicolinearidade valores de tolerância menores que 0,40 (37).

3.6.2 Ruptura

A ocorrência de ruptura de aneurisma cerebral foi considerada a variável dependente. As variáveis independentes coletadas foram: sexo, idade (≤ 55 e > 55 anos), localização (segmento supraclinoideo do sifão, segmento cavernoso do sifão e pós sifão), tamanho (≤ 5 mm, 6 a 10mm, 11 a 25mm e > 25 mm); ângulo anterior ($\leq 15,40$ e $> 15,40$ graus) e ângulo posterior ($\leq 88,15$ e $> 88,15$ graus). A escolha dos pontos de corte para as variáveis ângulo anterior e ângulo posterior se deu pela mediana, conforme justificado previamente.

Para testar o efeito das variáveis independentes sobre a ocorrência de ruptura foram utilizados modelos de regressão de Poisson com variância robusta (38). Usou-se a regressão de Poisson porque ela fornece uma melhor estimativa das razões de

prevalência, que por sua vez representam de forma mais significativa as medidas de efeito para estudos transversais (38). A análise se deu em duas etapas: bivariada e múltipla e, em ambas, foram calculados as razões de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Na análise bivariada verificou-se a associação entre cada variável independente e a ocorrência de ruptura de aneurisma cerebral. Posteriormente, realizou-se a análise múltipla. A multicolinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada. Considerou-se como limite da presença de multicolinearidade se o indicador de tolerância assumissem valores menores que 0,40 (37).

3.6.3 Tamanho

A avaliação do tamanho da lesão foi considerada a variável dependente. As variáveis independentes coletadas foram: sexo, idade (≤ 55 e > 55 anos), localização (segmento cavernoso do sifão, segmento supraclinoideo do sifão e pós sifão), ruptura (sim ou não); ângulo anterior ($\leq 15,40$ e $> 15,40$ graus) e ângulo posterior ($\leq 88,15$ e $> 88,15$ graus). A escolha dos pontos de corte para as variáveis ângulo anterior e posterior se deu pela mediana, conforme justificado previamente.

Empregou-se um modelo de regressão linear múltiplo para verificar a influência das variáveis independentes sobre o tamanho das lesões (38).

3.6.4 Avaliação das modificações pós implantação dos SRF

Foi utilizada regressão multivariada de Poisson com variância robusta para avaliar a relação entre os dados demográficos e angiográficos com relação ao ângulo anterior e posterior no momento cirúrgico, imediatamente antes e após a implantação de SRF e no controle de 6 meses (38).

Especificamente para a avaliação pós implante de SRF, a ocorrência da classificação D na escala de O'Kelly-Marotta foi definida como cura radiológica e considerada a variável dependente. As variáveis independentes coletadas foram:

gênero, idade (≤ 60 e > 60 anos), apresentação do aneurisma na curvatura externa ou interna do sifão carotídeo, tamanho da lesão (≤ 10 e > 10 mm); colo aneurismático (estreito e largo); abordagem com o SRF como primeira escolha ou como retratamento; diferença do ângulo anterior em quartis ($\leq 5,20$ graus ; 5,3 a 12 graus; 12,1 a 27,6 graus e $> 27,6$ graus) e diferença do ângulo posterior (≤ 0 graus e > 0 graus) imediatamente após o procedimento e no controle após seis meses em relação ao pré procedimento. A escolha dos pontos de corte das variáveis quantitativas se deu após análise da distribuição das razões de prevalência segundo os quartis. Para cada variável foi adotado um critério diferente de divisão dos grupos estudados, baseado no melhor modelo estatístico: a variável tamanho foi agrupada segundo a mediana; a variável aumento do ângulo posterior foi agrupada considerando uma categoria até o 1º quartil e outra acima do 1º quartil, em decorrência da similaridade do número de pacientes nos dois grupos; e para a variável aumento do ângulo anterior utilizou-se os pontos de corte segundo os quartis para definição dos grupos a serem estudados (36).

A análise se deu em duas etapas: bivariada e múltipla. Em ambas, foram calculados as razões de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Na análise bivariada verificou-se a associação entre cada variável independente e a ocorrência de cura radiológica (Classificação D) de aneurisma cerebral. Posteriormente, realizou-se a análise múltipla para verificar a influência isolada de cada variável independente.

Todos os pacientes foram submetidos a consentimento livre e informativo escrito e assinado no caso afirmativo. O estudo foi submetido e aprovado ao comitê de ética do departamento de ética em pesquisa do Hospital Universitário de Limoges.

4 RESULTADOS

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Durante o período entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016, 703 pacientes com o diagnóstico de aneurisma cerebrais (AC) foram tratados no Departamento de Neurorradiologia Intervencionista do Centro Hospitalar Universitário de Limoges, 640 pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para esse estudo, totalizando 755 aneurismas intracranianos, sendo 692 aneurismas da circulação anterior e 62 da circulação posterior (excluídos do estudo conforme os critérios de exclusão).

Conforme apresentando na tabela 2, dos 692 aneurismas selecionados, foram 457 aneurismas cerebrais em mulheres (66,04%) e 235 AC em homens (33,96%). A média de idade foi $54,75 \pm 13,13$ anos (homens $54,70 \pm 13,16$ anos e mulheres $54,66 \pm 13,13$). Foram 225 (32,51%) rotos e 467 (67,49%) não-rotos. Em relação à localização, 218 (31,50%) eram localizados no sifão carotídeo contra 474 (68,50%) localizados distalmente ao sifão (pós-sifão). O tamanho médio das lesões foi $7,99 \pm 6,95$ mm, sendo 334 (48,27%) < 5mm, 233 (33,67%) entre 5 e 10mm, 97 (14,02%) entre 11 e 25mm e 28 (4,05%) > 25mm

Tabela 2 – Dados demográficos gerais e angiográficos de 692 aneurismas.

Variáveis	n (%) e média com desvio padrão
Número total AC (%)	692 (100%)
Média de idade (anos)	54,75 ± 13,13
Gênero	
Mulheres (%)	457 (66,04%)
(Média de idade - anos)	(54,66 ± 13,13)
Homens (%)	235 (33,96%)
(Média de idade - anos)	(54,70 ± 13,16)
Ruptura	
Rotos (%)	225 (32,51%)
Não-rotos (%)	467 (67,49%)
Sifão (%)	
Sifão (%)	218 (31,50%)
- Segmento Cavernoso	45 (6,50%)
- Segmento Supraclinoideo	173 (25,00%)
• Oftálmico	67 (9,68%)
• ComP	96 (13,87%)
• Cor Ant	10 (1,45%)
Pós-sifão (%)	
Pós-sifão (%)	474 (68,50%)
• Bifurcação	35 (5,06%)
• ACM	237 (34,25%)
• ComA	170 (24,57%)
• ACA/Pericalosa	32 (4,62%)
Tamanho	
< 5 mm	334 (48,27%)
5 a10 mm	233 (33,67%)
11 a 25 mm	97 (14,02%)
> 25 mm	28 (4,05%)

AC = aneurisma cerebral, Oftálmico = segmento oftálmico, ComP = segmento comunicante posterior, Cor Ant = segmento coroideo anterior, ACM = artéria cerebral média, ACA = artéria cerebral anterior, ComA = artéria comunicante anterior.

4.2 CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA

Na tabela 3, apresentamos os 692 aneurismas incluídos no estudo e podemos observar que houve predomínio de aneurismas em sifões do tipo U, 409 (59,10%), 155 (22,40%) do tipo S, 90 (13,01%) do tipo V e 38 (5,49%) do tipo C. Para os ângulos anteriores das formas U, S, C e V, a variação foi de $94,06^\circ \pm 29,63^\circ$, $-17,89^\circ \pm 11,54^\circ$, $-13,16^\circ \pm 12,31^\circ$ e $50,02^\circ \pm 16,89^\circ$, respectivamente. Os valores

médios dos ângulos posteriores, de cada tipo de sifão, são indicados a seguir: U, S, C e V variaram entre $22,80^\circ \pm 14,68^\circ$, $38,86^\circ \pm 23,86^\circ$, $75,42^\circ \pm 28,44^\circ$ e $114,69^\circ \pm 25,25^\circ$, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição em números absolutos e porcentagem de cada tipo de sifão

Tipo Sifão	U	S	C	V	Total
Quantidade (%)	409 (59,10%)	155 (22,40%)	38 (5,49%)	90 (13,01%)	692(100%)
Ângulo anterior (média e desvio padrão)	$94,06^\circ \pm 29,63^\circ$	$-17,89^\circ \pm 11,54^\circ$	$-13,16^\circ \pm 12,31^\circ$	$50,02^\circ \pm 16,89^\circ$	$14,63^\circ \pm 26,13^\circ$
Ângulo posterior (média e desvio padrão)	$22,80^\circ \pm 14,68^\circ$	$38,86^\circ \pm 23,86^\circ$	$75,42^\circ \pm 28,44^\circ$	$114,69^\circ \pm 25,25^\circ$	$83,37^\circ \pm 37,54^\circ$

4.3 LOCALIZAÇÃO

Na análise bivariada observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a localização do aneurisma cerebral na região pós-sifão em relação ao sifão e as seguintes variáveis: sexo masculino (Razão de Chances (RC) = 2,38; Intervalo de Confiança (IC) 95%: 1,59 a 3,56), idade ≤ 55 anos (RC = 1,46; IC 95%: 1,03 a 2,06), tamanho do aneurisma ≤ 5 mm (RC = 2,50; IC 95%: 0,74 a 8,41), tamanho do aneurisma 6 a 10mm (RC = 2,72; IC 95%: 0,80 a 9,29), tamanho do aneurisma 11 a 25mm (RC = 1,34; IC 95%: 0,38 a 4,72) e ângulo anterior $> 15,40$ graus (RC = 1,55; IC 95 %: 1,09 a 2,20). A tabela 4 evidencia os números absolutos e a prevalência de cada variável estudada. A tabela 5 evidencia a relação bivariada em relação as localizações das lesões e as variáveis estudadas.

Tabela 4 - Prevalência da localização do Aneurisma Cerebral conforme variáveis estudadas, tendo como variável dependente a localização

Variáveis	Frequência (n = 692)	Prevalência de Aneurisma após o Sifão (IC 95%)	Prevalência de Aneurisma no Sifão (supraclinoideo) (IC 95%)	Prevalência de Aneurisma no Sifão (cavernoso) (IC 95%)
Sexo				
Masculino	235	80,85% (75,81 a 85,89)	16,17% (11,45 a 20,89)	2,98% (0,80 a 5,16)
Feminino	457	62,14% (57,69 a 66,60)	29,54% (25,35 a 33,73)	8,31% (5,78 a 10,85)
Idade				
≤ 55 anos	372	72,31% (67,75 a 76,87)	22,04% (17,82 a 26,27)	5,64% (3,29 a 8,00)
> 55 anos	320	64,06% (58,79 a 69,33)	28,44% (23,48 a 33,39)	7,50% (4,61 a 10,39)
Ruptura				
Não	467	64,88% (60,54 a 69,22)	25,70% (21,72 a 29,67)	9,42% (6,77 a 12,08)
Sim	225	76,0% (70,41 a 81,59)	23,56% (18,00 a 29,11)	0,44% (0,00 a 1,36)
Tamanho				
≤ 5 mm	334	71,86% (67,02 a 76,69)	23,95% (19,36 a 28,54)	4,19% (2,04 a 6,35)
6 a 10 mm	233	72,96% (67,24 a 78,68)	22,32% (16,96 a 27,68)	4,72% (1,99 a 7,45)
11 a 25 mm	103	56,31% (46,71 a 65,91)	34,95% (25,72 a 44,18)	8,74% (3,27 a 14,20)
> 25 mm	22	27,27% (8,62 a 45,93)	22,73% (5,17 a 40,28)	50,00% (29,05 a 70,94)
Ângulo Anterior				
≤ 15,40°	346	62,72% (57,61 a 67,82)	28,32% (23,56 a 33,08)	8,96% (5,94 a 11,98)
> 15,40°	346	74,28% (69,66 a 78,89)	21,68% (17,32 a 26,03)	4,05% (1,96 a 6,13)
Ângulo Posterior				
≤ 88,15°	346	65,90% (60,89 a 70,90)	28,32% (23,56 a 33,08)	5,78% (3,31 a 8,24)
> 88,15°	346	71,10% (66,31 a 75,89)	21,68% (17,32 a 26,03)	7,22% (4,49 a 9,96)

Tabela 5 - Distribuição das variáveis de estudo em relação a localização de acordo com as razões de chances brutas (bivariada) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.

Variáveis	RC Bruta (Pós-sifão/sifão)		RC Bruta (cavernoso/supraclinoideo)	
	RC (IC 95 %)	p-valor	RC (IC 95%)	p-valor
Sexo				
Masculino	2,38 (1,59 a 3,56)	< 0,001	0,65 (0,27 a 1,58)	0,347
Feminino	1	-		
Idade				
≤ 55 anos	1,46 (1,03 a 2,06)	0,035	0,97 (0,50 a 1,87)	0,930
> 55 anos	1	-	1	-
Ruptura				
Não	1	-	1	-
Sim	1,28 (0,88 a 1,86)	0,198	0,05 (0,01 a 0,38)	0,004
Tamanho				
≤ 5 mm	2,50 (0,74 a 8,41)	0,139	0,08 (0,02 a 0,26)	< 0,001
6 a 10 mm	2,72 (0,80 a 9,29)	0,109	0,10 (0,03 a 0,33)	< 0,001
11 a 25 mm	1,34 (0,38 a 4,72)	0,646	0,11 (0,03 a 0,41)	< 0,001
> 25 mm	1		1	
Ângulo Anterior				
≤ 15,40°	1	-	1	-
> 15,40°	1,55 (1,09 a 2,20)	0,015	0,59 (0,29 a 1,19)	0,139
Ângulo Posterior				
≤ 88,15°	1	-	1	-
> 88,15°	1,41 (0,99 a 2,00)	0,055	1,63 (0,84 a 3,16)	0,145

RC = razão de chances

A tabela 6 apresenta a análise multivariada, foram introduzidas as variáveis sexo, idade, ruptura, tamanho e ângulos anterior e posterior no modelo de regressão logística. Na comparação da localização na região pós sifão em relação ao sifão, as variáveis sexo masculino e ângulo anterior superior a 15,40 graus apresentaram uma associação significativa com a localização pós sifão. Com relação ao sexo, após o ajuste pelas variáveis citadas acima, apresentou uma redução na associação (RC = 2,23; IC 95 %: 1,48 a 3,37), ou seja, pacientes do sexo masculino apresentam uma chance de terem o aneurisma localizado na região pós sifão 2,23 vezes a mais do que pacientes do sexo feminino. Com relação ao ângulo anterior e localização distal ao sifão carotídeo, após o ajuste pelas variáveis citadas acima, houve um aumento na associação (RC = 1,48; IC 95%: 1,03 a 2,13), ou seja, pacientes com o ângulo anterior superior a 15,40 graus apresentam uma chance de terem o aneurisma localizado na região pós sifão 48% maior do que pacientes com ângulo anterior inferior a 15,40 graus.

Na análise entre as localizações no segmento cavernoso ou supraclinoideo, aneurismas menores que 25mm se apresentaram estatisticamente menos frequente

no segmento cavernoso. Após o ajuste das variáveis citadas acima e quando comparados com aneurismas >25mm, os aneurismas \leq 5mm apresentam uma chance 92% menor (RC = 0,08; IC 95%: 0,02 a 0,28), aneurismas entre 6 a 10mm apresentaram uma chance 91% menor (RC = 0,09; IC 95%: 0,03 a 0,35) e aneurisma entre 11 a 25mm apresentaram uma chance 88% menor (RC = 0,12; IC 95%: 0,03 a 0,45) de se localizarem no segmento cavernoso (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição das variáveis de estudo em relação a localização de acordo com as razões de chances ajustadas conforme modelo de regressão de logística generalizada e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.

Variáveis	RC Ajustada (Pós-sifão/sifão)		RC Ajustada (Cavernoso/supraclinoideo)	
	RC (IC 95 %)	P-valor	RC (IC 95 %)	P-valor
Sexo				
Masculino	2,23 (1,48 a 3,37)	< 0,001	0,69 (0,27 a 1,74)	0,427
Feminino	1	-	1	-
Idade				
\leq 55 anos	1,28 (0,89 a 1,84)	0,184	1,16 (0,57 a 2,38)	0,684
> 55 anos	1	-	1	-
Ruptura				
Não	1	-	1	-
Sim	1,17 (0,80 a 1,72)	0,423	0,06 (0,01 a 0,48)	0,008
Tamanho				
\leq 5 mm	2,38 (0,69 a 8,20)	0,169	0,08 (0,02 a 0,28)	< 0,001
6 a 10 mm	2,54 (0,73 a 8,85)	0,143	0,09 (0,03 a 0,35)	< 0,001
11 a 25 mm	1,34 (0,37 a 4,81)	0,652	0,12 (0,03 a 0,45)	0,002
> 25 mm	1	-	1	-
Ângulo Anterior				
\leq 15,40°	1	-	1	-
> 15,40°	1,48 (1,03 a 2,13)	0,034	0,48 (0,22 a 1,05)	0,066
Ângulo Posterior				
\leq 88,15°	1	-	1	-
> 88,15°	1,33 (0,93 a 1,91)	0,122	1,84 (0,90 a 3,73)	0,093

RC = razão de chances

4.4 RUPTURA

Na análise bivariada, apresentada na tabela 7, observou-se associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de ruptura do aneurisma cerebral e o ângulo anterior superior a 15,40 graus (Razão de Prevalência (RP) = 1,45; IC 95%: 1,16 a 1,80).

Na análise multivariada, também apresentada na tabela 7, foram introduzidas no modelo de regressão de Poisson as variáveis sexo, idade, localização, tamanho e ângulos anterior e posterior. Novamente, apenas a variável ângulo anterior superior a 15,40 graus apresentou associação significativa com a ocorrência de ruptura do aneurisma cerebral. Após o ajuste pelas variáveis citadas acima, apresentou um aumento na associação (RP = 1,36; IC 95%: 1,09 a 1,69), ou seja, aneurismas de pacientes com ângulo anterior do sifão carotídeo superior a 15,40 graus apresentam prevalência de ruptura 36% a mais do que pacientes com ângulo anterior inferior a 15,40 graus.

Tabela 7 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95% de confiança.

Variáveis	RP Bruta		RP Ajustada	
	RP (IC 95 %)	P-valor	RP (IC 95%)	P-valor
Sexo				
Feminino	1	-	1	-
Masculino	1,09 (0,88 a 1,37)	0,428	1,01 (0,81 a 1,26)	0,938
Idade				
≤ 55 anos	1,09 (0,88 a 1,36)	0,413	1,05 (0,83 a 1,31)	0,640
> 55 anos	1	-	1	-
Localização				
Pós Sifão	1,18 (0,91 a 1,52)	0,208	1,11 (0,86 a 1,44)	0,416
Segmento supraclinoideo	1	-	1	-
Tamanho				
≤ 5 mm	3,92 (1,04 a 14,81)	0,044	2,18 (0,57 a 8,27)	0,252
6 – 10 mm	3,49 (0,92 a 13,27)	0,066	1,96 (0,51 a 7,52)	0,326
11 – 25 mm	3,20 (0,83 a 12,42)	0,092	1,91 (0,49 a 7,40)	0,350
> 25 mm	1	-	1	-
Ângulo Anterior				
≤ 15,40°	1	-	1	-
> 15,40°	1,45 (1,16 a 1,80)	0,001	1,36 (1,09 a 1,69)	0,005
Ângulo Posterior				
≤ 88,15°	1	-	1	-
> 88,15°	1,05 (0,84 a 1,30)	0,685	1,03 (0,84 a 1,27)	0,773

RP = razão de prevalências

Na tabela 8 apresentamos a análise estratificada por subgrupos de localização, onde observamos que apenas lesões localizadas no complexo comunicante anterior apresentaram risco maior de ruptura com ângulos superiores a

15,40 graus ($P = 0,049$). O risco de ruptura foi 84% maior em pacientes com o ângulo maior que 15,40 graus nessa localização (Tabela 8).

Tabela 8 - Análise de chance de ruptura por subgrupo de localização de acordo com o ângulo anterior maior ou menor que a mediana e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Localização	Ângulo	Não Roto (%)	Roto (%)	<i>P</i>	RC (IC 95%)
Supraclinoide	$\leq 15,40^\circ$	71 (74,74)	24 (25,26)	0,090	1,75 (0,91 a 3,36)
	$> 15,40^\circ$	49 (62,82)	29 (37,18)		
ACM	$\leq 15,40^\circ$	83 (77,57)	24 (22,43)	0,354	1,32 (0,73 a 2,40)
	$> 15,40^\circ$	94 (72,31)	36 (27,69)		
ComA	$\leq 15,40^\circ$	45 (55,56)	36 (44,44)	0,049	1,84 (1,00 a 3,38)
	$> 15,40^\circ$	36 (40,45)	53 (59,55)		
Bifurcação	$\leq 15,40^\circ$	14 (77,78)	4 (22,22)	0,470	1,90 (0,43 a 8,48)
	$> 15,40^\circ$	11 (64,71)	6 (35,29)		

Supraclinoide = segmento supraclinoide, incluindo os segmentos oftálmico, comunicante posterior e coroideia anterior, ComA = artéria comunicante anterior, ACM = artéria cerebral anterior, Bifurcação = bifurcação da artéria carótida interna

4.5 TAMANHO DA LESÃO

A análise de regressão linear múltipla, apresentada na tabela 9, mostrou que as seguintes variáveis foram preditores associadas significativamente com o tamanho do aneurisma: localização supraclinoidea em relação ao pós-sifão, pacientes com aneurisma localizados no segmento supraclinoideo apresentam valores médios de tamanho de aneurisma 1,06 mm maior do que aqueles com aneurismas localizados no pós-sifão ($P = 0,016$); localização no segmento cavernoso em relação ao supraclinoideo, pacientes com aneurisma localizados no segmento cavernoso apresentam valores médios de tamanho de aneurisma 1,24 mm maior do que aqueles com aneurisma localizado no segmento supraclinoideo ($P < 0,001$); ruptura do aneurisma, pacientes que não tiveram a ruptura do aneurisma apresentam valores médios de tamanho de aneurisma 1,05 mm a mais do que aqueles que tiveram ruptura do aneurisma ($P = 0,026$), ângulo anterior, para cada

aumento de um grau no ângulo anterior do aneurisma o tamanho do aneurisma aumenta em 1,001 mm ($P = 0,015$); e idade, para cada aumento de um ano na idade o aneurisma cresce em média 1,002 mm ($P = 0,003$).

Tabela 9 - Resultados das análises de regressão linear múltipla com relação ao tamanho do aneurisma

Variável	N	Média e Desvio Padrão(mm)	Valor de P	IC 95 %
Localização				
- Pós Sifão	474	7,09±5,48	0,016	0,901 a 0,989
- Supraclinoideo	173	8,39±6,70		
- Cavernoso	45	15,91±13,74	< 0,001	1,133 a 1,350
- Supraclinoideo	173	8,39±6,70		
Genero				
- Masculino	235	7,77±6,28	0,103	0,993 a 1,081
- Feminino	457	8,10±7,29		
Ruptura				
- Sim	225	6,85±5,21	0,026	0,913 a 0,994
- Não	467	8,54±7,60		
Ângulo anterior				
- $\leq 15,40^\circ$	346	7,93±6,90	0,015	1,000 a 1,002
- $> 15,40^\circ$	346	8,04±7,03		
Ângulo posterior				
- $< 88,15^\circ$	346	7,90±6,68	0,804	1,000 a 1,000
- $> 88,15^\circ$	346	8,08±7,24		
Idade				
- ≤ 55 anos	372	7,04±5,75	0,003	1,000 a 1,003
- > 55 anos	320	9,09±8,01		

4.6 MODIFICAÇÕES PÓS IMPLANTAÇÃO DOS *STENTS* REDIRECIONADORES DE FLUXO

No período de estudo, 202 pacientes foram tratados para aneurisma do sifão carotídeo pela técnica de *Stent* Redirecionador de Fluxo (SRF). Desses, 19 pacientes foram excluídos por apresentarem seguimento inadequado, por terem sido tratados com SRF outro que não o Pipeline® (Covidien Ind., Irvine, CA, United States) ou por apresentarem as imagens da angiografia insatisfatórias para aferição dos ângulos. A tabela 10 apresenta os pacientes selecionados e a distribuição das variáveis estudadas. Dos 183 selecionados, 142 (77,60%) eram mulheres e 41 (22,40%) eram homens, com a média de idade de 55,82±14,75 anos. O uso de SRF

foi a primeira escolha em 114 (62,30%) pacientes e utilizado como retratamento em 69 (37,70%) pacientes. Com relação à localização, 90 (49,18%) pacientes apresentaram os aneurismas na curvatura externa do sifão carotídeo e 93 (50,82%) na curvatura interna do sifão carotídeo. O tamanho médio das lesões foi $12,72\text{mm}\pm 10,13\text{mm}$, sendo menor que 10mm em 99 (54,10%) pacientes e maior que 10mm em 84 (45,90%). Foram classificados como colo estreito 97 (53,01%) aneurismas e colo largo 86 (46,99%) aneurismas. Previamente ao tratamento, foram classificados como sifões tipo U 98 (53,55%) pacientes, 40 (21,86%) pacientes como tipo S, 31 (16,94%) como tipo C e 14 (7,65%) como tipo V.

Tabela 10 - Dados demográficos, angiográficos e a distribuição dos sifões carotídeos segundo a classificação de Zhong (16) dos 183 pacientes selecionados para do estudo

Dados	n (%)
Homens	41 (22,40%)
Mulheres	142 (77,60%)
Idade	55,82±14,75 anos
< 60 anos	99 (54,10%)
≥ 60 anos	84 (45,90%)
Tamanho	12,72mm±10,13mm
≤ 10mm	99 (54,10%)
> 10mm	84 (45,90%)
Colo	
Estreito	97 (53,01%)
Largo	86 (46,99%)
Localização	
Curva interna	93 (50,82%)
Curva externa	90 (49,18%)
Abordagem	
1ª escolha	114 (62,30%)
Retratamento	69 (37,70%)
Morfologia	
U	98 (53,55%)
S	40 (21,86%)
C	31 (16,94%)
V	14 (7,65%)

U = sifões carotídeos classificados como U; S = sifões carotídeos classificados como S; C = sifões carotídeos classificados como C; V = sifões carotídeos classificados como V, segundo Zhong (16)

Na tabela 11, observamos a comparação dos ângulos anterior e posterior antes, imediatamente após e seis meses após o tratamento. Podemos constatar que houve aumentos progressivos e estatisticamente significantes ($P < 0,001$) de ambos os ângulos de uma forma geral e independente do resultado angiográfico na escala de O'Kelly-Marotta.

Tabela 11 - Comparação entre os valores médios dos ângulos anteriores e posteriores imediatamente antes e após a liberação do SRF e no controle angiográfico de 6 meses

Ângulo	Valor	<i>P</i>
Ângulo anterior		
Antes do SRF	3,97°±25,06°	
Após o SRF	12,55°±22,11°	<0,001
6 meses	22,05°±25,18°	<0,001
Ângulo posterior		
Antes do SRF	71,98°±31,27°	
Após o SRF	76,30°±32,77°	<0,001
6 meses	79,43°±31,80°	<0,001

Quando analisamos em relação ao resultado em seis meses segundo a classificação de O'Kelly-Marotta, 136 (74,32%) pacientes exibiram resultado final com grau D final e 47 (25,68%) obtiveram outro resultado que não-D (Tabela 12).

Tabela 12 - Resultado angiográfico obtido em 6 meses (Classificação de O'Kelly-Marotta) e valores médios dos ângulos anteriores e posteriores dos graus D e não-D

Resultados	n (%)	Ângulo anterior Média e desvio padrão	<i>P</i>	Ângulo posterior Média e desvio padrão	<i>P</i>
D	136 (74,32%)	26.78°±24.40°	0,003	81.08°±33.58°	0,18
Não-D	47 (25,68%)	8.34°±22.21°		74.67°±25.35°	
C3	24 (13,11%)	-	-	-	-
C2	6 (3,28%)	-	-	-	-
B	0 (0,0%)	-	-	-	-
A3	13 (7,10%)	-	-	-	-
A2	4 (2,19%)	-	-	-	-

Na análise estatística bivariada, apresentada na tabela 13, observou-se associação estatisticamente significativa entre o resultado D (cura radiológica) e as seguintes variáveis: idade ($P < 0,001$), tamanho ($P < 0,001$), colo ($P = 0,006$) e diferença ângulo anterior ($P = 0,029$; $0,006$ e $0,003$). Na análise multivariada, as variáveis foram introduzidas no modelo de regressão de Poisson e a idade, o tamanho da lesão, a utilização do SRF como retramento e o aumento do ângulo anterior apresentaram associação significativa com o resultado final D em seis meses.

Tabela 13 - Distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalência bruta e ajustada conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Variáveis	RP Bruta		RP Ajustada	
	RP (IC 95 %)	P-valor	RP (IC 95%)	P-valor
Sexo				
Masculino	1,07 (0,88 a 1,29)	0,513	1,10 (0,92 a 1,30)	0,295
Feminino	1	-	1	-
Idade				
< 60 anos	1,41 (1,17 a 1,71)	<0,001	1,33 (1,10 a 1,61)	0,004
≥ 60 anos	1	-	1	-
Orientação				
Externo	1,00 (0,85 a 1,19)	0,969	0,84 (0,70 a 1,01)	0,069
Interno	1	-	1	-
Tamanho				
≤ 10 mm	1,41 (1,17 a 1,71)	<0,001	1,38 (1,07 a 1,77)	0,012
> 10 mm	1	-	1	-
Colo				
Largo	1,27 (1,07 a 1,50)	0,006	0,97 (0,78 a 1,21)	0,799
Estreito	1	-	1	-
Abordagem				
Retratamento	1,06 (0,89 a 1,25)	0,540	1,33 (1,08 a 1,63)	0,006
Primeira Escolha	1	-	1	-
Diferença do ângulo anterior				
≤ 5,2°	1	-	1	-
5,3° a 12°	1,41 (1,03 a 1,92)	0,029	1,42 (1,06 a 1,90)	0,017
12,1° a 27,6°	1,51 (1,12 a 2,04)	0,006	1,56 (1,18 a 2,07)	0,002
> 27,6°	1,55 (1,16 a 2,08)	0,003	1,83 (1,30 a 2,57)	<0,001
Diferença do ângulo posterior				
≤ 0°	1	-	1	-
> 0°	0,99 (0,83 a 1,19)	0,949	0,84 (0,70 a 1,02)	0,088

RP = razão de prevalências.

Com relação a idade, após o ajuste pelas variáveis citadas acima, observamos uma relação de prevalências (RP) = 1,33 (IC 95 %: 1,10 a 1,61), ou

seja, pacientes com idade abaixo de 60 anos apresentam uma prevalência de cura 33% maior do que pacientes com idade maior ou igual a 60 anos. Com relação ao tamanho do aneurisma, após o ajuste pelas variáveis citadas, observamos uma RP = 1,38 (IC 95%: 1,07 a 1,77), ou seja, pacientes com aneurisma de tamanho menor ou igual a 10mm apresentam uma prevalência de cura 38 % maior do que pacientes com tamanho de aneurisma maior que 10 mm. Já a utilização dos SRF como retratamento para lesões recidivadas apresentou, após o ajuste pelas variáveis, uma RP = 1,33 (IC 95%: 1,08 a 1,63), ou seja, pacientes retratados com SRF apresentam chance de cura 33% maior do que pacientes tratados inicialmente com SRF (Tabela 13).

Com relação ao aumento do ângulo anterior, após o ajuste pelas variáveis citadas controladas, apresentou uma RP = 1,42 (IC 95%: 1,06 a 1,90), para diferenças entre 5,3 a 12 graus; RP = 1,56 (IC 95%: 1,18 a 2,07), para diferenças entre 12,1 a 27,6 graus e RP = 1,83 (IC 95%: 1,30 a 2,57), para diferenças acima de 27,6 graus. Ou seja, a prevalência de cura (classificação D) tende a aumentar a cada quartil e a medida que a diferença do ângulo anterior aumenta em relação aos valores abaixo de 5,2 graus (Tabela 13).

Tanto na análise bivariada quanto na análise multivariada não houve diferença estatística de resultado final D com relação a localização na curvatura interna ou externa, colo largo ou estreito ou aumento do ângulo posterior (Tabela 13).

5 DISCUSSÃO

A ruptura de aneurismas intracranianos continua sendo umas das doenças neurocirúrgicas de maior morbi-mortalidade e apesar dos avanços no conhecimento das causas e evolução dessas lesões, a compreensão de todos os mecanismos etiológicos continuam sendo um desafio para a neurocirurgia moderna.

Recentemente, estudos hemodinâmicos da interação entre o fluxo sanguíneo e a parede endotelial tem recebido maior atenção como importante elemento na gênese, desenvolvimento e ruptura dos aneurismas cerebrais (19,20,39). Nesse âmbito, os estudos das interações no sifão carotídeo possuem especial importância em virtude das peculiaridades anatômicas dessa região e do fato de cerca de um terço de todos os aneurisma intracranianos ali se localizarem (1,18,21).

Estudos como os de Lin e col., Bogunović e col. e Takeuchi e col. evidenciaram que vasos anatomicamente caracterizados por curvaturas mais intensas estão relacionadas a maior oscilação e maior diminuição da força de cisalhamento de parede (21-23). A mudança de direção do fluxo sanguíneo causada pelas curvaturas do sifão carotídeo estaria relacionada com a transformação do fluxo originalmente linear para fluxo turbilhonado. Essa transformação do padrão de fluxo diminuiria e oscilaria o estresse de cisalhamento de parede (ECP) o que precipitaria as primeiras alterações endoteliais na gênese da formação de aneurisma ou estenoses (24,25).

Jou e col., utilizando reconstruções 3D de 25 pacientes portadores de aneurismas paraclinoides, identificaram que a média do ECP é inversamente dependente do tamanho do saco aneurismal e que aneurismas rotos apresentam menor média de ECP próximo ao colo aneurismal (39). Chi Zhang e col., também utilizando reconstruções 3D, estudos hemodinâmicos e a classificação anatômica de Zhang, evidenciaram que lesões estenóticas tendem a aparecer logo após intensas curvaturas do sifão carotídeo, evidenciando também que sifões que apresentam curvaturas mais acentuadas, como o tipo C, apresentam estatisticamente mais estenoses que os sifões com curvaturas mais suaves (29). Piccinelli e col. analisaram individualmente as curvaturas do sifão carotídeo portadoras de aneurismas e evidenciaram que aneurismas rotos estão estatisticamente mais presentes em curvaturas do sifão carotídeo de menor diâmetro e menor

comprimento, localizando-se preferencialmente na parede externa da curvatura (27). Recentemente, Lauric e col. compararam dados demográficos com as reconstruções 3D de ADS e evidenciaram que mulheres apresentam sífões carotídeos com curvaturas maiores que homens e paciente com sífões portadores de aneurismas apresentam também curvaturas maiores (40).

Em nosso estudo, optamos por uma metodologia simples e reprodutível para analisar a intensidade das duas principais curvaturas da entrada de fluxo sanguíneo para circulação cerebral, ou seja, os ângulos posterior e anterior do sífão carotídeo, associada à análise estatística refinada, no intuito de identificar as variáveis independentes consequentes das variações desses ângulos.

Nossa análise se iniciou com uma avaliação bidimensional de cada variável, seguido de várias regressões multivariadas, no intuito de isolar, dos demais possíveis fatores correlacionáveis, as consequências desses ângulos com a ruptura, localização e tamanho dos aneurismas intracranianos.

Constatamos que ângulos anteriores acima da mediana de nossa amostra (15,40 graus) estão diretamente relacionados de forma independente a uma incidência 36% maior de ruptura ($P=0,0055$, $RP = 1,36$; IC 95%: 1,09 a 1,69), à localização de aneurisma cerebrais 48% mais frequentemente após o sífão carotídeo ($p=0,0336$, $RC = 1,48$; IC 95%: 1,03 a 2,13) e a lesões maiores, sendo que para cada aumento de um grau no ângulo anterior há um aumento do tamanho do aneurisma de 1,001 mm ($P=0,015$) (Tabela 6, Tabela 7). Esses achados podem significar que sífões carotídeos com curvaturas mais intensas levariam a maior alteração na força de cisalhamento da parede e maior amortecimento da força vetorial do pulso em “martelo d’água”. Essas alterações do fluxo sanguíneo levariam a maior estresse hemodinâmico no sífão carotídeo, com consequente maior frequência de aneurisma nessa topografia e a formação de lesões menores e com menor risco de ruptura, em virtude da diminuição da força vetorial do pulso em “martelo d’água” em direção ao *domus* aneurismal. Corroborando com esse raciocínio, observamos que o gênero masculino também está de forma independente relacionado a maior incidência de aneurismas localizados após o sífão carotídeo. Estudos como o de Lauric e col. evidenciam que homens apresentam de forma geral sífões carotídeos com curvaturas menos proeminentes que as mulheres (40). Entretanto, em nosso estudo, não houve diferença significativa das médias da angulação anterior entre homens e mulheres ($P=0,24$) (dado não mostrado).

Acreditamos que a mudança de direção do fluxo sanguíneo nos pontos de curvatura do sifão carotídeo ocorreria em detrimento da desaceleração da velocidade linear do fluxo sanguíneo e da perda da força vetorial linear do pulso do “martelo d’água”. Essa desaceleração ocorreria com uma mudança de fluxo laminar para turbulento na proximidade das curvaturas, com menor intensidade e maiores oscilações do estresse de cisalhamento da parede. Por um lado, a diminuição da força do vetor linear em direção ao saco aneurismático reduziria o tamanho dos aneurismas e o risco de ruptura. Por outro lado, um maior fluxo turbilhonado levaria a maior lesão endotelial inicial para as formações aneurismáticas. Assim, ângulos anteriores mais obtusos, com menor desaceleração do fluxo laminar e menor geração de fluxo turbulento na proximidade do sifão carotídeo, foram associados, estatisticamente, com aneurismas maiores, maior risco de ruptura e maior incidência de aneurisma após o sifão carotídeo. Por sua vez, os ângulos anteriores mais agudos, com maior desaceleração do fluxo laminar e maior geração de fluxo turbilhonado no sifão, mostraram-se associados a aneurismas menores, menor risco de ruptura e maior incidência de aneurisma no sifão carotídeo.

O fluxo laminar de alta velocidade devido a um sifão carotídeo pouco tortuoso levaria as consequências hemodinâmicas para as outras curvaturas e bifurcações da circulação craniana após o sifão carotídeo, explicando a maior incidência de aneurismas pós-sifão e maior risco de ruptura nesses locais em pacientes com maiores ângulos anteriores. A análise estratificada dos subgrupos por localização revelou que os aneurismas localizados na artéria comunicante anterior em pacientes com ângulo anterior maior que 15,40 graus apresentaram 84% maior chance de ruptura ($P=0,049$), sugerindo que os efeitos hemodinâmicos resultantes da anatomia do sifão carotídeo podem persistir após o sifão.

Esperávamos, também, observar maior incidência de aneurismas do segmento cavernoso em pacientes com ângulos posteriores mais agudos. No entanto, não observamos nenhuma relação estatística entre a medida dos ângulos posteriores e as variáveis estudadas. Comparando os valores dos ângulos anteriores e posteriores, observamos que as medidas dos ângulos posteriores foram mais homogêneas com menor desvio padrão ($14,63^{\circ}\pm 26,13^{\circ}$ vs $83,37^{\circ}\pm 37,54^{\circ}$) (Tabela 3) e talvez essa menor variabilidade tenha sido a causa de não verificar a relação estatística pelo nosso método. Além disso, outros obstáculos anatômicos

podem estar relacionados à gênese dos aneurismas cavernosos, como os ângulos do segmento petroso, que, infelizmente, não são o foco do nosso estudo.

Um dado relevante foi a observação da relação estatística e independente entre o tamanho da lesão e a idade do paciente, para cada aumento de um ano na idade o tamanho médio dos aneurismas cerebrais cresce 1,002 mm, o que pode ilustrar a progressão dessas lesões com o tempo.

A segunda parte de nosso estudo abordou especificamente os aneurismas localizados no sifão carotídeo. Apesar dos avanços das tecnologias e técnicas para tratamento de aneurismas de sifão carotídeo, eles continuam sendo um desafio para o tratamento neurocirúrgico (41). Este fato é especialmente relevante quando se leva em consideração que cerca de um terço de todos os aneurismas intracranianos estão nessa localização (1,4). Existem inúmeras causas ligadas a alta incidência de aneurismas nesses locais, mas entre eles o estresse hemodinâmico que resulta das peculiaridades anatômicas da região tem sido um foco particular de atenção nos últimos anos (19,20).

Este é um dos primeiros estudos a avaliar mudanças geométricas e anatômicas nos sifões carotídeos após a liberação do SRF no tratamento do aneurisma nesta região e suas repercussões. Nesse estudo, a liberação do SRF levou a mudança morfológica do sifão carotídeo, caracterizado pelo aumento progressivo e estaticamente significativa ($P < 0.001$) dos ângulos anteriores e posteriores independentemente do resultado angiográfico na escala de O'Kelly-Marotta (Tabela 11). Além disso, a análise multivariada evidenciou que há um aumento da frequência de resultados D progressivamente nos quartis do aumento do ângulo anterior, inferindo que há maior possibilidade de cura radiológica (resultado D) quanto maior seja o aumento do ângulo anterior (Tabela 13). Apesar do aumento progressivo do ângulo posterior após a liberação SRF, não observamos relação estatística entre esse aumento e o resultado D pela análise multivariada. Provavelmente, esse resultado tenha decorrido da menor magnitude do aumento do ângulo posterior, tanto após a implantação do *stent* (de $3,97^{\circ} \pm 25,06^{\circ}$ para $22,05^{\circ} \pm 25,18^{\circ}$ vs de $71,98^{\circ} \pm 31,27^{\circ}$ para $79,43^{\circ} \pm 31,80^{\circ}$ – Tabela 11), quanto em relação ao resultado D com o não-D (de $8,34^{\circ} \pm 22,21^{\circ}$ para $26,78^{\circ} \pm 24,40^{\circ}$ vs de $74,67^{\circ} \pm 25,35^{\circ}$ para $81,08^{\circ} \pm 33,58^{\circ}$ - Tabela 12).

A tecnologia SRF baseia-se no aumento da resistência ao fluxo sanguíneo no colo do aneurisma, reduzindo a entrada e a saída de sangue para e do saco

aneurismático, estagnando e trombosando o sangue em seu interior. No entanto, nossos dados mostram que mudanças na geometria do sifão carotídeo podem estar relacionadas a maior probabilidade de cura. É possível que o aumento do ângulo e a redução da curvatura do ângulo anterior conduzam a uma redução do estresse hemodinâmico na região, ou seja, as mudanças morfológicas aumentariam a intensidade e reduziriam a oscilação da força de cisalhamento de parede, contribuindo para melhores resultados finais.

A idade em pacientes abaixo dos 60 anos também se mostrou uma variável independente para maior chance de cura (Tabela 13). Lin e col. evidenciaram em seu estudo que sifões carotídeos com maior tortuosidade apresentam maior dificuldade técnica para a liberação dos SRF (21). De fato, os pacientes acima de 60 anos apresentaram maior proporção estatística dos tipos de sifões mais tortuosos (tipos S e C, com $P < 0.001$) e valores estatisticamente menores tanto do ângulo anterior ($6.06^\circ \pm 28.49^\circ$ vs $18.07^\circ \pm 20.26^\circ$; $P < 0.001$) quanto posterior ($71.00^\circ \pm 37.68^\circ$ vs $80.80^\circ \pm 27.14^\circ$; $P = 0,025$), evidenciando a presença de sifões mais tortuosos nessa população (dados não mostrados).

Apesar do colo aneurismático não ter se apresentado como um fator estatisticamente importante relacionado com a frequência de resultados D, o tamanho das lesões acima de 10mm apresentaram 38% menos chance de cura que as menores que 10mm (Tabela 13). De fato, os aneurismas grandes e gigantes apresentam maior dificuldade técnica para seu tratamento e, além disso, muitas vezes demandam mais tempo para trombosarem completamente (6,42)

Apesar do curto segmento (6 meses), 166 pacientes (90,71%) apresentaram oclusão total ou subtotal (grau D e C) do saco aneurismático no controle de 6 meses, o que consideramos satisfatório quando comparado com os dados publicados (32,41-43).

Nosso estudo teve como limitação o fato de tratar-se de uma revisão parte retrospectiva, dependente da qualidade dos arquivos médicos existente. Entretanto, acreditamos que mantivemos a qualidade de nosso método em virtude da utilização de avaliação dos ângulos por dois avaliadores cegados e pelo volume de nossa amostra.

6 CONCLUSÃO

A análise morfológica da anatomia do Sifão carotídeo evidenciou razão diretamente proporcional entre aumento do ângulo anterior do sifão carotídeo e aneurismas de maior tamanho, risco mais elevado de ruptura e localização dos aneurismas distal ao sifão carotídeo

O uso dos *Stents* Redirecionadores de Fluxo para tratamento de aneurismas no sifão carotídeo acarretou mudanças morfológicas caracterizadas pelo aumento dos ângulos anteriores e posteriores. Especificamente, o aumento do ângulo anterior esteve associado à melhores resultados angiográficos, ou seja, oclusão aneurismática em 6 meses.

Referências

1. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* 2013; 82:1598-605.
2. Krex D, Schackert HK, Schackert G. Genesis of cerebral aneurysms-an update. *Acta Neurochirurgica.* 2001; 143:429–48.
3. Graf CJ, Nibbelink DW. Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: report on a randomized treatment study, 3: intracranial surgery. *Stroke.* 1974;5:557–601.
4. King JT Jr. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am.* 1997;7:659–668.
5. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: Role of Region, Year, and Rate of Computed Tomography: A Meta-Analysis. *Stroke.* 1996;27:625-9.
6. Choi IS, David C. Giant intracranial aneurysms: development, clinical presentation and treatment. *Europ J Radiol.* 2003;46:178-94.
7. Schubiger O, Valavanis A, Wichmann W. Growth-mechanism of giant intracranial aneurysms; demonstration by CT and MR imaging. *Neuroradiology.* 1987;29:266-71
8. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, et al, for the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362:103-110.
9. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke.* 1998;29:359 –362.
10. Bonneville F, Sourour N, Biondi A. Intracranial aneurysms: an overview. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006; 16:371-82.
11. Kyriacou SK, Humphrey JD. Influence of size, shape and properties on the mechanics of axisymmetric saccular aneurysms. *J Biomech.* 1996;29:1015-22.
12. Inoue T, Rhoton AL Jr, Theele D, Barry ME. Surgical approaches to the cavernous sinus: a microsurgical study. *Neurosurgery.* 1990;26:903–932.

13. Parkinson D. A surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery. *Anatomical studies and case report. J Neurosurg.* 1965;23:474–483.
14. Isolan G, de Oliveira E, Mattos JP. Microsurgical anatomy of the arterial compartment of the cavernous sinus: analysis of 24 cavernous sinus. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:259–264.
15. Krayenbuehl H, Yasargil M, Huber P. *Cerebral Angiography.* Thieme, 1982; second ed.
16. Zhong SZ, Han YJ, Yen WC. *Microsurgical Anatomy.* MTP Press. 1985.
17. Lang J, Reiter U. Course of the cranial nerves in the lateral wall of the cavernous sinus. *Neurochirurgia.* 1984;27:93-7.
18. Griessenauer CJ, Yalcin B, Matusz P, Loukas M, Kulwin CG, Tubbs RS, Gadol AA. Analysis of the tortuosity of the internal carotid artery in the cavernous sinus. *Childs Nerv Syst.* 2015;31:941-4.
19. Thomas JB, Antiga L, Che SL, Milner JS, Steinman DAH, Spence JD, Rutt BK, Steinman DA. Variation in the carotid bifurcation geometry of young versus older adults: implications for geometric risk of atherosclerosis. *Stroke.* 2005;36:2450–2456.
20. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N. Engl. J. Med.* 2006;355,928–939.
21. Lin LM, Colby GP, Jiang B, Uwandu C, Huang J, Tamargo RJ, Coon AL. Classification of cavernous internal carotid artery tortuosity: a predictor of procedural complexity in Pipeline embolization. *J Neurointerv Surg.* 2015;7:628-33.
22. Bogunović H, Pozo JM, Cárdenes R, Villa-Uriol MC, Blanc R, Piotin M, Frangi AF. Automated landmarking and geometric characterization of the carotid siphon. *Med Image Anal.* 2012;16:889-903.
23. Takeuchi S, Karino T. Flow patterns and distributions of fluid velocity and wall shear stress in the human internal carotid and middle cerebral arteries. *World Neurosurg.* 2010;73:174-85.
24. Sforza DM, Putman CM, Cebal JR. Hemodynamics of cerebral aneurysms. *Annual Review of Fluid Mechanics.* 2009;41, 91–107.

25. Malek AM, Apler SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *J Am Med Ass.* 1999;282, 2035–2042.
26. Naruse T, Tanishita K. Large curvature effect on pulsatile entrance flow in a curved tube: model experiment simulating blood flow in an aortic arch. *J Biomech Eng.* 1996;118:180-6.
27. Piccinelli M, Bacigaluppi S, Boccardi E, Ene-lordache B, Remuzzi A, Veneziani A, Antiga L. Geometry of the ICA and recurrent patterns in location, orientation and rupture status of lateral aneurysms: an image-based computational study. *Neurosurgery.* 2011;68:1270–1285.
28. Kim DW, Kang SD. Association between internal carotid artery morphometry and posterior communicating artery aneurysm. *Yonsei Med. J.* 2007;48,634–638.
29. Zhang C, Pu F, Li S, Xie S, Fan Y, Li D. Geometric classification of the carotid siphon: association between geometry and stenoses. *Surg Radiol Anat.* 2013;35:385-94.
30. Silva Neto ÂR, Câmara RL, Valença MM. Carotid siphon geometry and variants of the circle of Willis in the origin of carotid aneurysms. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70:917-21
31. Sangalli LM, Secchi P, Vantini S, Veneziani A. A case study in exploratory functional data analysis: geometrical features of the internal carotid artery. *J Am Statist Ass.* 2009;104:37-48.
32. Leonardi M, Dall'olio M, Princiotta C, Simonetti L. Treatment of carotid siphon aneurysms with a microcell stent. A case report. *Interv Neuroradiol.* 2008;14:429-34.
33. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda ZS, Lee W, Berez A, Nelson PK. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: The Budapest experience with the Pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1139-47.
34. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. The “Remodelling Technique” in the treatment of wide neck intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;3:21-35.
35. O'kelly CJ, Krings T, Fiorella D, Marotta TR. A novel grading scale for the

- angiographic assessment of intracranial aneurysms treated using flow diverting stents. *Interv Neuroradiol.* 2010;16:133-7.
36. Hosmer, DW, Lemeshow, S: *Applied logistic regression 2nd*. 2000; Wiley. New York. Chapter 8 pag 260-273
 37. Allison PD. *Logistic Regression Using SAS – Theory and Application.* 1999;North Caroline: SAS Institute. Chapter 3 pag. 48-51
 38. Barros AJ, Hirakata VN: Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003, 3:21
 39. Jou LD, Lee DH, Morsi H, Mawad ME. Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1761–7
 40. Lauric A, Safain MG, Hippelheuser J, Malek AM. High curvature of the internal carotid artery is associated with the presence of intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2014;6:733-9.
 41. Munich SA, Cress MC, Levy EI. Flow Diversion for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Current State and Expanding Indications. *Neurosurgery.* Aug 2015;62 Suppl 1:50-55.
 42. Becske T, Potts MB, Shapiro M, Kallmes DF, Nelson PK. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: 3-year follow-up results. *J Neurosurg.* Oct 2016;14:1-8
 43. Zanaty M, Chalouhi N, Starke RM. Flow diversion versus conventional treatment for carotid cavernous aneurysms. *Stroke.* Sep 2014;45(9):2656-2661.

APÊNDICE A – ARTIGO

Influence of Carotid Siphon Anatomy on Brain Aneurysm Presentation

 E. Waihrich,  P. Clavel,  G.A.C. Mendes,  C. Iosif,  I. Moraes Kessler, and  C. Mounayer

ABSTRACT

BACKGROUND AND PURPOSE: Intracranial aneurysm is a devastating disease of complex etiology that is not fully understood. The purpose of this study was to assess the implications of carotid siphon anatomy for the formation and development of intracranial aneurysms.

MATERIALS AND METHODS: Between January 2007 and May 2015, lateral view digital subtraction angiographic images of 692 consecutive patients with intracranial aneurysms treated in our department of interventional neuroradiology were reviewed and had their angles measured. Data on the location, presentation, and size of the lesions were collected and evaluated by multivariate analysis in relation to the measured angles.

RESULTS: Of 692 aneurysms, 225 (32.51%) ruptured and 467 (67.49%) unruptured, 218 (31.50%) were in the carotid siphon and 474 (68.50%) were distal to the siphon, and the mean aneurysm size was 7.99 ± 6.95 mm. Multivariate analysis showed an association between angles of $>15.40^\circ$ and rupture ($P = .005$), postsiphon location ($P = .034$), and aneurysm size of >1.001 mm ($P = .015$). Multivariate analysis also showed that every 1-year increase in patient age produced an increase of 1.002 mm in aneurysm size ($P = .015$).

CONCLUSIONS: There was a significant independent direct relation of greater anterior knee angle with intracranial aneurysms located distal to the carotid siphon, larger aneurysms, and greater risk of rupture. These findings may be associated with the hemodynamic interactions of blood flow and the curvature of the carotid siphon.

Intracranial aneurysms affect approximately 6%–10% of the world population. Fortunately, only 0.05% of patients progress to rupture, but they face a devastating consequence, subarachnoid hemorrhage, with mortality rates ranging from 56% to 80%.^{1,2}

Several factors are related to the formation, development, and rupture of intracranial aneurysms. Among these, the hemodynamic interactions of blood flow and vessel wall have received special attention in recent years. The balance between hemodynamic stress secondary to blood flow in the water hammer pulse and parallel shear stress caused by blood viscosity and friction between blood and the arterial wall appears to be related to the origin and development of aneurysms. That hemodynamic contribution can be exemplified by the preferred location of aneurysms at arterial bifurcations and curvatures.^{3–6} Thus, the carotid

siphon is of particular importance because it is a tortuous vessel segment with sharp bends through which blood enters the anterior cerebral circulation.^{7–9}

The aim of this study was to investigate the morphologic characteristics of the carotid siphon and their possible association with the formation, development, and occurrence of intracranial aneurysms at this site.

MATERIALS AND METHODS

The study was approved by the ethics committee of our institution, Dupuytren University Hospital, and written informed consent was obtained from each patient. Data were retrospectively and prospectively collected for all patients with intracranial aneurysms who underwent endovascular treatment between January 2007 and May 2015. Patients with posterior circulation aneurysms, poor-quality digital subtraction angiographic images preventing angle measurement, incomplete documentation, or conditions (medical or other) precluding follow-up were excluded.

Demographic data (age and sex), type of aneurysm, and angiographic features were evaluated. The following angiographic features were considered for analysis: aneurysm size (maximum aneurysm sac diameter), location of the aneurysm in the carotid

Received February 8, 2017; accepted after revision May 4.

From the Department of Interventional Neuroradiology (E.W., P.C., G.A.C.M., C.I., C.M.), Dupuytren University Hospital, Limoges, France; and Department of Neurosurgery (E.W., I.M.K.), Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brazil.

Please address correspondence to Eduardo Siqueira Waihrich, MD, MSc, SHIS QI 15, Centro Médico Brasília - Brasília - DF 71635-550; e-mail: eduwaihrich@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5285>

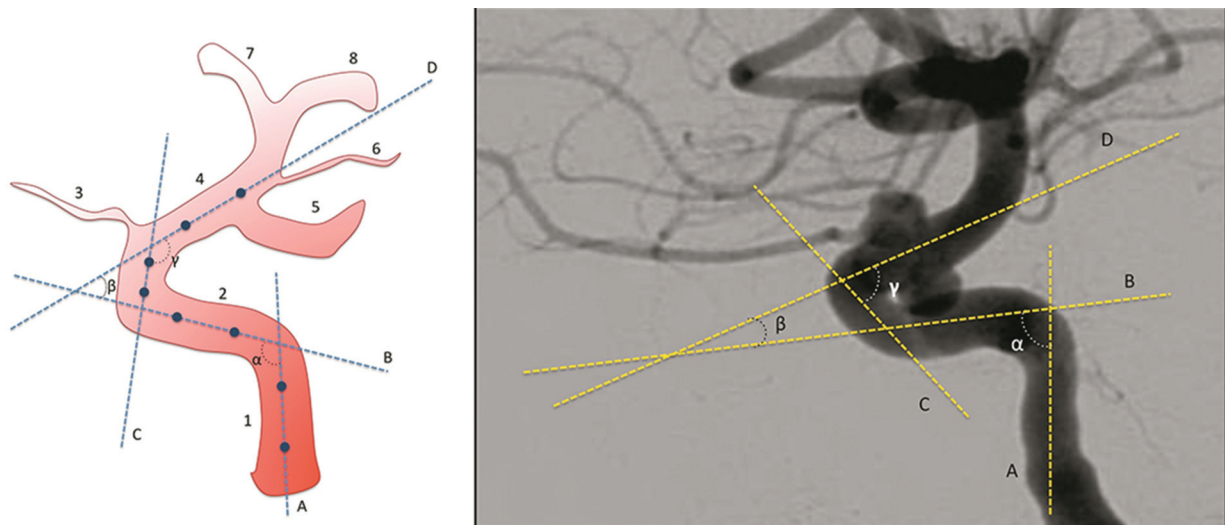


FIG 1. Technique for measurement of carotid siphon angles. On the left, an illustration of a carotid siphon with lines traced to cross the midpoints of the diameters of the straight segments of the siphon. On the right, an example of an actual measurement process. A, Line through the vertical petrous segment. B, Line through the horizontal cavernous segment. C, Line through the vertical cavernous segment. D, Line through the supraclinoid segment. α , Posterior bend angle. β , Anterior bend angle. γ , Anterosuperior bend angle. 1, Ascending petrous segment. 2, Intracavernous segment. 3, Ophthalmic artery. 4, Supraclinoid segment. 5, Posterior communicating artery. 6, Anterior choroidal artery. 7, Anterior cerebral artery. 8, Middle cerebral artery.

siphon (cavernous or supraclinoid segment) or distal to it, and angle of the posterior and anterior knees of the carotid siphon.

Pretreatment intraoperative DSA images obtained after contrast injection into the affected carotid artery (lateral view with the external acoustic meatus at the same level) were assessed by 2 blinded neuroradiologists. Carotid siphon angles were measured at the intersection of 2 lines traced through the midpoints of the diameters of each straight segment of the siphon (Fig 1).¹⁰ If the lines of the cavernous and supraclinoid segments crossed posterior to the siphon due to its tortuosity, the angle of the anterior knee of the carotid siphon received a negative value.¹⁰

Statistical Analysis

Multivariate Poisson and logistic regression and multiple linear regression models were used to explore the relationship between demographic and angiographic data with respect to the measured angles.^{11–13} Categorical independent variables were divided according to their classification, and continuous independent variables were divided with the median as the cutoff value, as long as a linearity correlation was not observed, as follows: sex (male or female), age (55 years or younger or 55 years and older), aneurysm rupture (yes or no), location (cavernous segment, supraclinoid segment, or distal to the carotid siphon), and size (≤ 5 mm, 6–10 mm, 10–25 mm, or > 25 mm), anterior angle ($\leq 15.40^\circ$ or $> 15.40^\circ$), and posterior angle ($\leq 88.15^\circ$ or $> 88.15^\circ$). The cavernous location begins at the petrolingual ligament and extends to the proximal dural ring, which is formed by the medial and inferior periosteum of the anterior clinoid process; the supraclinoid location extended until carotid bifurcation and the postsiphon location comprised the bifurcation onwards. We decided to use the median as a cutoff value to have 2 groups with similar numbers of patients for multivariate analysis. In analysis between the angles and a single other numeric variable, the variables were also analyzed as continuous whenever feasible. Bivariate and multi-

variate analyses were performed, and in both, prevalence ratios and their respective 95% confidence intervals were calculated. The bivariate analysis was used to examine the association between each independent variable and the occurrence of ruptured intracranial aneurysms, followed by multivariate analysis. Statistical analysis was performed with SPSS, Version 22.0 (IBM, Armonk, New York). $P < .05$ was considered significant.

RESULTS

Between January 2007 and May 2015, 703 patients with a diagnosis of intracranial aneurysm were treated at the department of interventional neuroradiology of the institution. Of these, 640 patients were eligible and agreed to participate in the study, for a total of 692 intracranial aneurysms.

Of 692 aneurysms, 457 occurred in women (66.04%) and 235 in men (33.96%). The mean patient age was 54.75 ± 13.13 years (men, 54.70 ± 13.16 years; women, 54.66 ± 13.13 years). There were 225 (32.51%) ruptured aneurysms and 467 (67.49%) unruptured aneurysms. Regarding aneurysm location, 218 (31.50%) were in the carotid siphon and 474 (68.50%) were distal to the siphon. Mean aneurysm size was 7.99 ± 6.95 mm (Table 1).

Aneurysm Rupture

The bivariate analysis showed a statistically significant association between a ruptured intracranial aneurysm and an anterior knee angle of $> 15.40^\circ$ (prevalence ratio = 1.45; 95% CI, 1.16–1.80). Subsequently, sex, age, location, size, and posterior and anterior knee angles were included in the Poisson regression model, but only an anterior knee angle of $> 15.40^\circ$ showed a significant association with ruptured intracranial aneurysms. After we adjusted for the variables mentioned above, there was an increased association (prevalence ratio = 1.36; 95% CI, 1.09–1.69)—that is, patients with aneurysms and an anterior knee angle of $> 15.40^\circ$ showed a 36% higher prevalence of rupture than patients with an anterior knee angle of $\leq 15.40^\circ$ (Table 2).

In the stratified subgroup analysis by location, only aneurysms located in the anterior communicating artery showed a greater statistical risk of rupture in patients with an anterior angle of $>15.40^\circ$ ($P = .049$). The risk of rupture was 84% greater in patients with an anterior angle of $>15.40^\circ$ than in those with an angle of $\leq 15.40^\circ$ at this location (Table 3).

Table 1: Epidemiologic data

Variables	
Total No. of IAs (%)	692 (100)
Mean age (yr)	(54.75 \pm 13.13)
Sex	
Women with IAs (No.) (%)	457 (66.04)
Mean age (yr)	(54.66 \pm 13.13)
Men with IAs (No.) (%)	235 (33.96)
Mean age (yr)	(54.70 \pm 13.16)
Rupture (No.) (%)	
Ruptured IAs	225 (32.51)
Unruptured IAs	467 (67.49)
IA location (No.) (%)	
Siphon	218 (31.50)
Cavernous segment	45 (6.50)
Supraclinoid segment	173 (25.00)
Ophthalmic	67 (9.68)
PcomA	96 (13.87)
Ant. chor	10 (1.45)
Postsiphon (No.) (%)	474 (68.50)
Bifurcation	35 (5.06)
MCA	237 (34.25)
AcomA	170 (24.57)
ACA/pericallosal	32 (4.62)
IA size (No.) (%)	
≤ 5 mm	334 (48.27)
6–10 mm	233 (33.67)
11–25 mm	97 (14.02)
> 25 mm	28 (4.05)

Note:—IA indicates intracranial aneurysm; PcomA, posterior communicating segment; Ant. chor, anterior choroidal segment; ACA, anterior cerebral artery; AcomA, anterior communicating artery.

Table 2: Distribution of the study variables and association with aneurysm rupture based on crude and adjusted prevalence ratios according to the Poisson regression model with robust variance and their respective 95% CIs

Variables	Crude PR		Adjusted PR	
	PR (95% CI)	P Value	PR (95% CI)	P Value
Sex		.428		.938
Female	1	—	1	—
Male	1.09 (0.88–1.37)	.428	1.01 (0.81–1.25)	.938
Age		.413		.640
55 yr or younger	1.09 (0.88–1.36)	.413	1.05 (0.83–1.31)	.640
Older than 55 yr	1	—	1	—
Aneurysm location		.009		.022
Postsiphon	1.18 (0.91–1.52)	.208	1.11 (0.86–1.44)	.416
Supraclinoid segment	1	—	1	—
Aneurysm size		.134		.445
≤ 5 mm	3.92 (1.04–14.81)	.044	2.18 (0.57–8.27)	.252
6–10 mm	3.49 (0.92–13.27)	.066	1.96 (0.51–7.52)	.326
11–25 mm	3.20 (0.83–12.42)	.092	1.91 (0.49–7.40)	.350
> 25 mm	1	—	1	—
Anterior knee angle		.001		.005
$\leq 15.40^\circ$	1	—	1	—
$> 15.40^\circ$	1.45 (1.16–1.80)	.001	1.36 (1.09–1.69)	.005
Posterior knee angle		.685		.773
$\leq 88.15^\circ$	1	—	1	—
$> 88.15^\circ$	1.05 (0.84–1.30)	.685	1.03 (0.84–1.27)	.773

Note:—PR indicates prevalence ratio.

Aneurysm Location

The bivariate analysis showed a statistically significant association between postsiphon location of the intracranial aneurysm and the following variables: male sex (odds ratio = 2.38; 95% CI, 1.59–3.56), age 55 years or younger (OR = 1.46; 95% CI, 1.03–2.06), size ≤ 5 mm (OR = 1.92; 95% CI, 1.20–3.06), size 6–10 mm (OR = 2.09; 95% CI, 1.27–3.45), and an anterior knee angle of $>15.40^\circ$ (OR = 1.55; 95% CI, 1.09–2.20). For the multivariate analysis, sex, age, rupture, size, and anterior and posterior knee angles were included in the logistic regression model.

When the postsiphon and siphon locations were compared, being male and having an anterior knee angle of $>15.40^\circ$ were significantly associated with the postsiphon location. Regarding sex, after we adjusted for the variables mentioned above, there was a decreased association (OR = 2.23; 95% CI, 1.48–3.37)—that is, men were 2.23 times more likely to have an aneurysm located distal to the siphon than women. Regarding the anterior knee angle, after we adjusted for the variables mentioned above, there was an increased association (OR = 1.48; 95% CI, 1.03–2.13)—that is, patients with an anterior knee angle of $>15.40^\circ$ had a 48% greater chance of having an aneurysm in the postsiphon location than patients with an anterior knee angle of $\leq 15.40^\circ$.

When the cavernous and supraclinoid segment locations were compared, only aneurysms of < 25 mm were associated with the cavernous segment. After adjustment for the variables mentioned above and comparison with aneurysms of > 25 mm, aneurysms of ≤ 5 mm had a 92% lower chance (OR = 0.08; 95% CI, 0.02–0.28), aneurysms of 6–10 mm had a 91% lower chance (OR = 0.09; 95% CI, 0.03–0.35), and aneurysms of 11–25 mm had an 88% lower chance (OR = 0.12; 95% CI, 0.03–0.45) of occurring in the cavernous segment (Table 4).

Aneurysm Size

Multiple linear regression analysis showed that the following variables were predictors significantly associated with aneurysm size: 1) supraclinoid versus postsiphon location: patients with aneurysms located in the supraclinoid segment had mean aneurysm size values 1.06 mm higher than those with aneurysms in the postsiphon location ($P = .016$); 2) cavernous versus supraclinoid location: patients with aneurysms located in the cavernous segment had mean aneurysm size values 1.24 mm higher than those with aneurysms located in the supraclinoid segment ($P < .001$); 3) aneurysm rupture: patients with unruptured aneurysms had mean aneurysm size values 1.05 mm higher than those with ruptured aneurysms ($P = .026$); 4) anterior knee angle: every 1° increase in the anterior angle produced an increase of 1.001 mm in aneurysm size ($P = .015$); and 5) age: every 1-year increase in age produced an average increase of 1.002 mm in aneurysm size ($P = .003$) (Table 5).

DISCUSSION

Ruptured intracranial aneurysms remain one of the neurosurgical diseases with the highest morbidity and mortality. Despite advances in the knowledge of causes and progression of aneurysms, an understanding of the etiologic mechanisms underlying this disorder is still a challenge in modern neurosurgery.

Recently, hemodynamic studies of the interaction of blood flow and the endothelial wall have received increased attention as an important element in the origin, development, and rupture of intracranial aneurysms.¹⁴⁻¹⁶ Thus, studies of interactions at the level of the carotid siphon are particularly important because of the anatomic peculiarities of this region and approximately one-third of all intracranial aneurysms being located at this site.^{1,7,8}

Studies such as those conducted by Lin et al,⁸ Bogunović et al,⁹ and Takeuchi and Karino³ have shown that vessels anatomically characterized by sharper bends are associated with higher wall

shear oscillations and lower wall shear stress. Changes in the direction of blood flow due to the curvature of the carotid siphon would be related to the transition from laminar to turbulent flow. These changes in blood flow patterns would lead to decreased and oscillating wall shear stress, thus triggering the first endothelial changes in the genesis of aneurysm and stenosis formation.^{4,5}

Jou et al,¹⁶ using 3D images from 25 patients with paraclinoid aneurysms, reported that mean wall shear stress is inversely dependent on aneurysm sac size and that ruptured aneurysms have lower mean wall shear stress when they are close to the aneurysm neck. Zhang et al,¹⁷ also using 3D images, hemodynamic studies, and the anatomic classification in V, U, C, and S shape, showed that stenotic lesions tend to occur right after the sharp bends of the carotid siphon and that siphons with sharper bends, such as the type C shape, have statistically more stenoses than siphons with softer bends. Piccinelli et al¹⁸ individually analyzed the carotid siphon bends with aneurysms and showed that ruptured aneurysms occur statistically more often in carotid siphon bends of smaller diameter and shorter length, and along the outer wall of the curvature. In a recent study, Lauric et al,¹⁹ comparing demographic data and 3D DSA images, showed that women have carotid siphons with higher curvatures than men and that patients with siphons with aneurysms also have higher mean curvatures.

In the present study, we used a simple and reproducible method to analyze the sharpness of the 2 main curvatures through which blood enters the cerebral circulation—that is, the posterior and anterior knee angles of the carotid siphon, associated with a refined statistical analysis to identify independent variables resulting from angle variation. We first performed a 2D analysis of each variable, followed by several multivariate regression analyses to isolate, from all other potentially correlated factors, the consequences of the variation of these angles in relation to intracranial aneurysm rupture, location, and size.

We found that anterior angle values above the median of the study sample (15.40°) were directly and independently associated with a 36% higher incidence of ruptured aneurysms ($P = .005$, prevalence ratio = 1.36; 95% CI, 1.09–1.69), with a 48% greater chance of having an aneurysm in the postsiphon location ($P = .034$, OR = 1.48; 95% CI, 1.03–2.13), and with larger aneurysms, in which every 1° increase in the anterior angle produced an increase of 1.001 mm in aneurysm size ($P = .015$).

We believe that the change in the blood flow direction at the curvature points of the carotid siphon would occur by a deceleration of the linear velocity of blood flow and loss of the linear vector force of the water hammer pulse. This deceleration would occur with a change of laminar-to-turbulent flow in the vicinity of curvatures, with higher wall shear oscillations and lower wall shear stress. On the one hand, the decrease in the linear vector force toward the aneurys-

Table 3: Analysis of rupture odds ratio by location subgroups according to anterior angles above or below the median and their respective 95% CIs

Location/ Angle	Unruptured (%)	Ruptured (%)	P Value	OR (95% CI)
Supraclinoid			.091	1.75 (0.91–3.36)
≤15.40°	71 (74.74)	24 (25.26)		
>15.40°	49 (62.82)	29 (37.18)		
MCA			.354	1.32 (0.73–2.40)
≤15.40°	83 (77.57)	24 (22.43)		
>15.40°	94 (72.31)	36 (27.69)		
AcomA			.049	1.84 (1.00–3.38)
≤15.40°	45 (55.56)	36 (59.55)		
>15.40°	36 (40.45)	53 (59.55)		
Bifurcation			.470	1.90 (0.43–8.48)
≤15.40°	14 (77.78)	4 (22.22)		
>15.40°	11 (64.71)	6 (35.29)		

Note:—Supraclinoid indicates supraclinoid segments, including the ophthalmic, posterior communicating, and anterior choroidal segments; Bifurcation, internal carotid artery bifurcation; AcomA, anterior communicating artery.

Table 4: Distribution of the study variables and association with aneurysm location based on crude and adjusted odds ratios according to the generalized logistic regression model and their respective 95% CIs

Variables	Crude OR (Postsiphon/Siphon)		Adjusted OR (Cavernous/Supraclinoid)	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Sex		<.001		.427
Male	2.23 (1.48–3.37)	<.001	0.69 (0.27–1.74)	.427
Female	1	–	1	–
Age		.184		.684
55 yr or younger	1.28 (0.89–1.84)	.184	1.16 (0.57–2.38)	.684
Older than 55 yr	1	–	1	–
Rupture		.423		
No	1	–		
Yes	1.17 (0.80–1.72)	.423		
Aneurysm size				
≤5 mm	2.38 (0.69–8.20)	.169	0.08 (0.02–0.28)	<.001
6–10 mm	2.54 (0.73–8.85)	.143	0.09 (0.03–0.35)	<.001
11–25 mm	1.34 (0.37–4.81)	.652	0.12 (0.03–0.45)	.002
>25 mm	1	–	1	–
Anterior knee angle		.034		.066
≤15.40°	1	–	1	–
>15.40°	1.48 (1.03–2.13)	.034	0.48 (0.22–1.05)	.066
Posterior knee angle		.122		.093
≤88.15°	1	–	1	–
>88.15°	1.33 (0.93–1.91)	.122	1.84 (0.90–3.73)	.093

Table 5: Results of multiple linear regression analysis in relation to aneurysm size

Variables Associated with Larger Aneurysms	P Value	95% CI
Aneurysm location		
Postsiphon/supraclinoid	.016	0.901–0.989
Cavernous/supraclinoid	<.001	1.133–1.350
Sex		
Male/female	.103	0.993–1.081
Rupture		
Yes/no	.026	0.913–0.994
Anterior knee angle	.015	1.000–1.002
Posterior knee angle	.804	1.000–1.000
Age	.003	1.000–1.003

mal sac would reduce the aneurysm size and risk of rupture; on the other hand, a greater turbulent flow would lead to a greater initial endothelial lesion for aneurysmal formations. Thus, more obtuse anterior angles with less laminar flow deceleration and less generation of turbulent flow in the vicinity of the carotid siphon were statistically associated with larger aneurysms, greater risk of rupture and a higher incidence of aneurysms distal to the carotid siphon. In turn, more acute anterior angles with greater deceleration of laminar flow and greater generation of turbulent flow in the siphon were shown to be associated with smaller aneurysms, a lower risk of rupture, and a higher incidence of aneurysms in the carotid siphon.

High-speed laminar flow due to a low tortuous carotid siphon would lead to hemodynamic effects for other circulation bends and bifurcations distal to the carotid siphon, explaining the higher incidence of postsiphon aneurysms and the greater risk of rupture in these locations in patients with higher anterior angles. The stratified analysis of subgroups by location revealed that aneurysms located in the anterior communicating artery in patients with an anterior angle of $>15.40^\circ$ had an 84% greater chance of rupture ($P = .049$), suggesting that the hemodynamic effects resulting from carotid siphon anatomy persist distal to the siphon.

We also expected to observe a higher incidence of cavernous segment aneurysms in patients with more acute posterior angles. However, we did not observe any statistical relationship between the posterior angle measures and the studied variables. When comparing the values of anterior and posterior angles, we observed that posterior angle measures were more homogeneous, with a lower SD ($14.63^\circ \pm 26.13^\circ$ versus $83.37^\circ \pm 37.54^\circ$), and perhaps this lower variability was the reason for the lack of a statistical relationship using our method. In addition, other anatomic obstacles could be related to cavernous aneurysm genesis, such as the angles of the petrous segment, which unfortunately are not the focus of our study.

A relevant finding was the independent statistical relationship between aneurysm size and patient age, in which every 1-year increase in age produced an average increase of 1.002 mm in aneurysm size.

As a partially retrospective review, this study has some limitations related to the quality of the data collected from the available medical records. However, the use of 2 blinded assessors for angle measurement and a large sample were contributing factors to improve the level of information.

CONCLUSIONS

There was a significant independent direct relation of greater anterior knee angle with intracranial aneurysms located distal to the carotid siphon, larger aneurysms, and greater risk of rupture. These findings may be associated with the hemodynamic interactions of blood flow and the curvature of the carotid siphon.

REFERENCES

- Caranci F, Briganti F, Cirillo L, et al. **Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms.** *Eur J Radiol* 2013;82:1598–605 [CrossRef Medline](#)
- King JT Jr. **Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:659–68 [Medline](#)
- Takeuchi S, Karino T. **Flow patterns and distributions of fluid velocity and wall shear stress in the human internal carotid and middle cerebral arteries.** *World Neurosurg* 2010;73:174–85; discussion e27 [CrossRef Medline](#)
- Sforza DM, Putman CM, Cebra JR. **Hemodynamics of cerebral aneurysms.** *Annu Rev Fluid Mech* 2009;41:91–107 [CrossRef Medline](#)
- Malek AM, Alper SL, Izumo S. **Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis.** *JAMA* 1999;282:2035–42 [CrossRef Medline](#)
- Naruse T, Tanishita K. **Large curvature effect on pulsatile entrance flow in a curved tube: model experiment simulating blood flow in an aortic arch.** *J Biomech Eng* 1996;118:180–86 [CrossRef Medline](#)
- Griessenauer CJ, Yalcin B, Matusz P, et al. **Analysis of the tortuosity of the internal carotid artery in the cavernous sinus.** *Childs Nerv Syst* 2015;31:941–44 [CrossRef Medline](#)
- Lin LM, Colby GP, Jiang B, et al. **Classification of cavernous internal carotid artery tortuosity: a predictor of procedural complexity in Pipeline embolization.** *J Neurointerv Surg* 2015;7:628–33 [CrossRef Medline](#)
- Bogunović H, Pozo JM, Cárdenes R, et al. **Automated landmarking and geometric characterization of the carotid siphon.** *Med Image Anal* 2012;16:889–903 [CrossRef Medline](#)
- Silva Neto AR, Câmara RL, Valença MM. **Carotid siphon geometry and variants of the circle of Willis in the origin of carotid aneurysms.** *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:917–21 [CrossRef Medline](#)
- Barros AJ, Hirakata VN. **Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio.** *BMC Med Res Methodol* 2003;3:21 [CrossRef Medline](#)
- Allison PD. **Binary logit analysis: details and options.** In: *Logistic Regression Using SAS: Theory and Application*. 2nd ed. Cary: SAS Institute; 1999:48–51
- Hosmer DW, Lemeshow S. **Special topics.** In: *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2000:260–73
- Brisman JL, Song JK, Newell DW. **Cerebral aneurysms.** *N Engl J Med* 2006;355:928–39 [CrossRef Medline](#)
- Thomas JB, Antiga L, Che SL, et al. **Variation in the carotid bifurcation geometry of young versus older adults: implications for geometric risk of atherosclerosis.** *Stroke* 2005;36:2450–56 [CrossRef Medline](#)
- Jou LD, Lee DH, Morsi H, et al. **Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery.** *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1761–67 [CrossRef Medline](#)
- Zhang C, Pu F, Li S, et al. **Geometric classification of the carotid siphon: association between geometry and stenoses.** *Surg Radiol Anat* 2013;35:385–94 [CrossRef Medline](#)
- Piccinelli M, Bacigaluppi S, Boccardi E, et al. **Geometry of the internal carotid artery and recurrent patterns in location, orientation, and rupture status of lateral aneurysms: an image-based computational study.** *Neurosurgery* 2011;68:1270–85; discussion 1285 [CrossRef](#)
- Lauric A, Safain MG, Hippelheuser J, et al. **High curvature of the internal carotid artery is associated with the presence of intracranial aneurysms.** *J Neurointerv Surg* 2014;6:733–39 [CrossRef Medline](#)

APÊNDICE B – ARTIGO

Neurosurgery

Influence of anatomic changes on the outcomes of carotid siphon aneurysms after deployment of flow-diverter stents

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	NEU-D-17-00822
Article Type:	Research-Human-Clinical Studies
Section/Category:	Cerebrovascular
Corresponding Author:	Eduardo Waihrich, M.D. University of Brasilia Brasilia, BRAZIL
Order of Authors:	Eduardo Waihrich, M.D. Pierre Clavel George Mendes Christina Iosif Iruena Moraes Kessler Charbel Mounayer
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	<p>Background: Flow-diverter stents (FDS) deployment can cause morphological and hemodynamic changes in the carotid siphon (CS), influencing the occlusion rate of aneurysms in this location. Objective: To evaluate morphological changes to the CS after FDS deployment and their relationship with the rate of occlusion of intracranial aneurysms. Methods: A cohort of 183 patients with CS aneurysms were treated by deployment of Pipeline® FDS. Their CS were classified as type U, V, C or S, depending on morphology. The posterior and anterior bend angles were measured on strict lateral cerebral angiogram with digital subtraction before FDS deployment, immediately after deployment, and at 6 months. Differences between angles were analyzed to identify any correlations with rates of aneurysm occlusion, using the O'Kelly-Marotta classification. Results: FDS deployment was associated with immediate changes in CS morphology. The mean anterior angle increased from $3.97 \pm 25.06^\circ$ to $22.05 \pm 25.18^\circ$ ($P < 0.001$) and the mean posterior angle increased from $71.98 \pm 31.27^\circ$ to $79.43 \pm 31.80^\circ$ ($P < 0.001$). Multivariate analysis revealed a progressive, statistically significant increase in frequency of complete (grade D) occlusion at 6-month follow-up with increasing anterior bend angle (PR = 1.42 for increases between 5.3° and 12°, $P = 0.017$; PR = 1.56 for increases between 12.1° and 27.6°, $P = 0.002$; PR = 1.83 for increases $> 27.6^\circ$, $P < 0.001$, all vs. increases $< 5.3^\circ$). Conclusions: FDS deployment induces changes in CS morphology. Specifically, increases in mean anterior angle are associated with better radiologic results on 6-month follow-up digital subtraction angiography.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Adnan Siddiqui University at Buffalo - Jacobs Institute asiddiqui@ubns.com</p> <p>Elad Levy University at Buffalo - Jacobs Institute elevy@ubns.com</p>
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
<p>Significance of the Work:</p> <p>Please include a brief statement summarizing the significance of the work</p>	<p>This is the first article to correlate the rate of carotid siphon aneurysm cure with changes to angles after deployment of a flow-diverter stent. These data may indicate that the small mesh size of the flow-diverter stent is not the only factor responsible for the technique's success. The methodology used can be employed in a wide range of</p>

<p>and in particular how it differs from and advances existing literature.</p>	<p>socioeconomic scenarios, is easily reproducible, and was validated by two experienced and blinded neuroradiologists.</p>
<p>Compliance with Research Reporting Guidelines: <i>Neurosurgery</i> endorses several reporting guidelines and requires authors to submit their research articles in accordance with the appropriate guideline statement(s) and checklist(s). Completed applicable checklists and flow diagrams must be included with submissions.</p> <p>Research articles that must be submitted according to the appropriate reporting guideline(s) include, but are not limited to: randomized trials, systematic reviews, meta-analyses of interventions, meta-analyses of observational studies, diagnostic accuracy studies, and observational epidemiological studies (eg, case series, cohort, case-control, and cross-sectional studies). Consult the EQUATOR Network, which maintains a useful, up-to-date list of guidelines as they are published, with links to articles and checklists: http://www.equator-network.org.</p> <p>Please confirm below that information is reported according to the relevant reporting guideline(s) and any required materials are included with the submission:</p>	<p>Yes - Submission Adheres to Appropriate Reporting Guideline(s) and Applicable Checklists/Materials Are Included</p>
<p>Please indicate which reporting guideline(s) the study adheres to (eg, STROBE, PRISMA, CONSORT). as follow-up to "Compliance with Research Reporting Guidelines: <i>Neurosurgery</i> endorses several reporting guidelines and requires authors to submit their research articles in accordance with the appropriate guideline statement(s) and checklist(s). Completed applicable checklists and flow diagrams must be included with submissions.</p> <p>Research articles that must be submitted according to the appropriate reporting guideline(s) include, but are not limited to: randomized trials, systematic reviews, meta-analyses of interventions, meta-analyses of observational studies, diagnostic accuracy studies, and observational epidemiological studies (eg, case series, cohort, case-control, and cross-sectional studies). Consult the EQUATOR Network, which maintains a useful, up-to-date list of guidelines as they are published, with links to articles and checklists: http://www.equator-network.org.</p> <p>Please confirm below that information is</p>	<p>STROBE</p>

<p>reported according to the relevant reporting guideline(s) and any required materials are included with the submission:"</p>	
<p>Statistical Analysis:</p> <p>For manuscripts that report statistics, the Editor requires that the authors provide evidence of statistical consultation or expertise.</p> <p>If your article includes statistics, has the information reported been evaluated by an expert?</p>	<p>Yes</p>
<p>IRB/Ethics Approval:</p> <p>Please indicate if your study has received institutional review board/ethics approval. If yes, these materials are readily available should the Editor request them.</p>	<p>Yes</p>

1 **Influence of anatomic changes on the outcomes of carotid siphon aneurysms**
2 **after deployment of flow-diverter stents**

3

4 **Short Title:** Carotid siphon after flow diverter

5

6 Eduardo Waihrich, MD, MSc;^{1,2} Pierre Clavel, MD;¹ George Mendes, MD;¹ Christina

7 Iosif, MD, PhD;¹ Iruena Moraes Kessler, MD, PhD;² Charbel Mounayer, MD, PhD¹

8

9 ¹ Department of Interventional Neuro-radiology, Dupuytren University Hospital,

10 Limoges, France.

11 ² Department of Neurosurgery, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brazil.

12

13 **Corresponding author**

14 Eduardo S Waihrich

15 SQNW 107, Bloc D, 608

16 70686-070 - Brasília, DF

17 Brazil

18 eduwaihrich@gmail.com

19 Phone: +55-61-99966-8820

20

21 **Financial disclosure:** The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

22 **Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to disclose.

23

24

25 **Influence of anatomic changes on the outcomes of carotid siphon aneurysms**
26 **after deployment of flow-diverter stents**

27

28 **Short Title:** Carotid siphon after flow diverter

29

30 **ABSTRACT**

31 **Background:** Flow-diverter stents (FDS) deployment can cause morphological and
32 hemodynamic changes in the carotid siphon (CS), influencing the occlusion rate of
33 aneurysms in this location. **Objective:** To evaluate morphological changes to the CS
34 after FDS deployment and their relationship with the rate of occlusion of intracranial
35 aneurysms. **Methods:** A cohort of 183 patients with CS aneurysms were treated by
36 deployment of Pipeline® FDS. Their CS were classified as type U, V, C or S,
37 depending on morphology. The posterior and anterior bend angles were measured on
38 strict lateral cerebral angiogram with digital subtraction before FDS deployment,
39 immediately after deployment, and at 6 months. Differences between angles were
40 analyzed to identify any correlations with rates of aneurysm occlusion, using the
41 O'Kelly-Marotta classification. **Results:** FDS deployment was associated with
42 immediate changes in CS morphology. The mean anterior angle increased from
43 $3.97 \pm 25.06^\circ$ to $22.05 \pm 25.18^\circ$ ($P < 0.001$) and the mean posterior angle increased from
44 $71.98 \pm 31.27^\circ$ to $79.43 \pm 31.80^\circ$ ($P < 0.001$). Multivariate analysis revealed a
45 progressive, statistically significant increase in frequency of complete (grade D)
46 occlusion at 6-month follow-up with increasing anterior bend angle (PR = 1.42 for
47 increases between 5.3° and 12° , $P = 0.017$; PR = 1.56 for increases between 12.1° and
48 27.6° , $P = 0.002$; PR = 1.83 for increases $>27.6^\circ$, $P < 0.001$, all vs. increases $<5.3^\circ$).
49 **Conclusions:** FDS deployment induces changes in CS morphology. Specifically,
50 increases in mean anterior angle are associated with better radiologic results on 6-
51 month follow-up digital subtraction angiography.

52 **Keywords:** brain aneurisms, carotid siphon, carotid angle, flow diverter

53

54 **INTRODUCTION**

55 Carotid siphon aneurysms (CSA) account for around one third of all
56 intracranial aneurysms.^{1,2} Hemodynamic interactions between blood flow and curved
57 walls in the carotid siphon have been identified as an important factor in this
58 statistic.³⁻¹¹ Recent studies employing sophisticated mathematical models and 3D
59 reconstructions of the anatomical geometry of real patients have provided evidence
60 that reduction or oscillation of wall shear stress may be one of the central elements
61 involved in formation and development of these lesions.^{8,9,11}

62 Despite many technological advances, CSA remain technically challenging
63 cases for microsurgical approaches because of the access difficulties and the anatomic
64 peculiarities of the region.¹²⁻¹⁵ As a result, endovascular approaches have become
65 more popular as a feasible and safe alternative for treatment of these lesions. One of
66 the most promising techniques is deployment of flow-diverter stents (FDS), which is
67 proving to be a technique that offers high rates of cure and low rates of
68 comorbidity.¹⁶⁻²⁰

69 A flow-diverter stent consists of a tightly woven wire mesh and once placed
70 across the aneurysm neck it has the capability to increase resistance to blood flow
71 from the parent artery into the aneurysm sac to the point that blood circulation inside
72 the aneurysm is restricted, promoting thrombosis.^{19,20}

73 We are unaware of any reports published in the literature to date that describe
74 hemodynamic or morphological changes to the CS after FDS deployment to treat
75 aneurysms at this site.

76 The objective of this study is to determine whether these morphological or
77 geometric changes are related to improved rates of occlusion of aneurysms treated
78 using the FDS technique.

79

80 **METHODS**

81 From January 2010 to December 2016, we enrolled all patients treated by
82 deployment of a Pipeline® FDS (Covidien Ind., Irvine, CA, United States) as primary
83 treatment or for retreatment of CSA. Sample size was defined by the number of
84 consecutive cases treated during the study period. The study protocol was approved
85 by our institutional review board and informed consent forms were completed for all
86 patients.

87 We analyzed demographic data (age, sex, and clinical presentation),

88 angiographic features (size, dome/neck ratio, aneurysms location, and the angles of
89 the posterior and anterior bends of the carotid siphon), and the results after treatment.

90 Strict lateral views, with the acoustic meatus at the same level and using
91 contrast injection in the involved carotid, of the intraoperative DSA (before and after
92 treatment) and at the first control DSA at 6-month follow-up were acquired and
93 assessed by two blinded neuro-radiologists. Angles were measured at the points of
94 intersection between lines traced passing through the mid-points of the diameters of
95 each straight section of the siphon (Figure 1).²¹ For the anterior bend of the carotid
96 sinus, in cases in which the lines from the cavernous and supraclinoid portions
97 crossed at a point posterior to the siphon because of its tortuosity, a negative value
98 was assigned to the angle.²¹ Siphons were classified according to their morphology as
99 proposed by Zhong²² into types U, V, C, or S. The angiographic result immediately
100 after FDS deployment and at each postoperative follow-up was assessed according to
101 the O’Kelly-Marotta classification, in which grade D is considered angiographic
102 cure.²³

103 All patients were started on dual antiplatelet therapy 7 days before the
104 procedure and continued such therapy for 3 months after the procedure. The stent was
105 only deployed in those with satisfactory anti-platelet results on the Verifynow® test
106 (Accriva Ind., San Diego, CA, United States). All endovascular procedures were
107 conducted under general anesthesia and with neurophysiological monitoring. Access
108 was achieved using a triaxial system, with a Neuro Max 088® long sheath (Penumbra
109 Ind., Alameda, CA, United States), a Navien® intermediate catheter (Covidien Ind.,
110 Irvine, CA, United States), and a Marksman® microcatheter (Covidien Ind., Irvine,
111 CA, United States) over a Silver Speed® micro-guide (Covidien Ind., Irvine, CA,
112 United States). Patients were woken immediately after the procedure, transported to
113 the ICU for 24 hours and discharged home at 48 hours.

114

115 **Statistical Analysis**

116 Multivariate Poisson regression with robust variance was used to explore the
117 relationship between the demographic variable and angiographic data regarding the
118 difference of measured angles before, immediately after, and 6 months after stent
119 deployment.²⁴

120 In the present study, achievement of grade D on the O’Kelly-Marotta
121 classification was defined as angiographic cure and considered the dependent

122 variable. The independent variables of interest were sex, age (≤ 60 or > 60 years),
123 aneurysm location (at the outer or inner bend of the carotid siphon); aneurysm size (\leq
124 10 or > 10 mm); aneurysm neck (narrow or large); FDS deployment as first-choice
125 treatment or as retreatment; and change in anterior angle ($\leq 5.2^\circ$; 5.3° to 12° ; 12.1° to
126 27.6° ; or $> 27.6^\circ$) and posterior angle (≤ 0 or > 0) immediately after the procedure and
127 at 6-month follow-up in relation to baseline. The choice of cutoff points for the
128 quantitative variables was based on analysis of the distribution of prevalence ratios
129 into quartiles.²⁴ The variable size was stratified dichotomously around the median,
130 while for change in posterior angle, we defined as one category up to the first quartile
131 and another above the first quartile, due to similarity in the number of patients
132 between the two groups; for the change in anterior bend angle variable, cutoffs were
133 defined according to its quartiles.²⁴

134 Two stages of analysis were carried out: bivariate and multivariate. Prevalence
135 ratios and their respective 95% confidence intervals were calculated for both. On
136 bivariate analysis, we tested for association between each independent variable and
137 the achievement of angiographic cure (O'Kelly-Marotta grade D). Subsequently, we
138 performed multivariate analysis to ascertain the isolated influence of each
139 independent variable. Statistical analysis was performed with SPSS, Version 22.0
140 (IBM, Armonk, New York). *P* .05 was considered significant.

141

142 **RESULTS**

143 From January 2010 to December 2016, 202 patients were treated for
144 aneurysms of the carotid siphon by deployment of flow-diverter stents (FDS).
145 Nineteen patients were excluded from the study because of inadequate follow-up,
146 because an FDS type other than the Pipeline® (Covidien Ind., Irvine, CA, United
147 States) was used, or because the lateral view images were unsatisfactory for angle
148 measurement. Of the remaining 183 patients, 142 (77.60%) were female and 41
149 (22.40%) were male, and the overall mean age was 55.82 ± 14.75 years. FDS
150 deployment was the first choice for treatment in 114 (62.30%) patients and was
151 deployed for retreatment in 30 (37.70%) patients who had suffered aneurysm relapse.
152 Ninety (49.18%) patients had aneurysms in the outer bend of the CS, and 93 (50.82%)
153 in the inner bend. The mean aneurysm size was 12.72 ± 10.13 mm, Lesions were < 10
154 mm in 99 (54.10%) patients and > 10 mm in 84 (45.90%). Overall, 97 (53.01%)
155 aneurysms were classified as narrow-necked, and 86 (46.99%) as large-necked (Table

156 1).

157 The pre-treatment morphological classification broke down as 98 (53.55%)
158 patients with a type U siphon, 40 (21.86%) patients with a type S siphon, 31 (16.94%)
159 with a type C siphon and 14 (7.65%) with a type V siphon (Table 1).

160 Comparison of the anterior and posterior bend angles before, immediately
161 after, and 6 months after treatment revealed progressive and significant ($P < 0.001$)
162 increases in both angles, which were independent of angiographic outcome on the
163 O'Kelly-Marotta classification (Table 2, Figures 2, 3, and 4).

164 When analyzed in terms of the best final result according to the O'Kelly-
165 Marotta classification, 136 (74.32%) patients exhibited a grade D as final result and
166 47 (25.68%) had results other than grade D (non-D) (Table 3).

167 Bivariate analysis revealed a statistically significant association between
168 grade D outcome (angiographic cure) and the following variables: age ($P = 0.0003$),
169 aneurysm size ($P = 0.0003$), neck morphology ($P = 0.0062$), and change in anterior
170 bend angle ($P = 0.0040$) (Table 4).

171 For multivariate analysis, variables were entered into a Poisson regression
172 model, which revealed that age, aneurysm size, FDS deployment as retreatment vs.
173 first-choice treatment, and increase in anterior bend angle after the procedure were
174 significantly associated with grade D outcome at 6-month follow-up (Table 4).

175 After adjusting for the aforementioned variables, younger age was associated
176 with a prevalence ratio (PR) of 1.33 (95% CI: 1.10 – 1.61) for grade D outcome, i.e.,
177 patients aged < 60 had a 33% higher prevalence of angiographic cure than patients
178 aged 60 or older. Aneurysm size, also after adjustment for the other variables, yielded
179 a PR = 1.38 (95% CI: 1.07 – 1.77), i.e., patients with aneurysm size ≤ 10 mm had a
180 38% higher prevalence of angiographic cure than patients with aneurysms larger than
181 10 mm. Finally, use of FDS as a retreatment strategy for recurrent lesions yielded an
182 adjusted PR of 1.33 (95% CI: 1.08 – 1.63), i.e., patients who had received an FDS as
183 a retreatment strategy were 33% more likely to achieve angiographic cure than
184 patients who had received a flow diverter as first-line treatment (Table 4).

185 Regarding the change in anterior bend angle after the procedure, after
186 adjustment for the other variables, we found a PR = 1.42 (95% CI: 1.06 – 1.90) for
187 differences of 5.3° to 12° , PR = 1.56 (95% CI: 1.18 – 2.07) for differences of 12.1° to
188 27.6° , and PR = 1.83 (95% CI: 1.30 – 2.57) for differences greater than 27.6° . In other
189 words, the prevalence of angiographic cure (grade D outcome) tended to increase as

190 the change in anterior bend angle from baseline increased in relation to angles $<5.2^\circ$
191 (Table 4).

192 Neither bivariate nor multivariate analysis identified a significant difference
193 in prevalence of grade D outcomes with aneurysm location on the inner vs. outer bend
194 of the carotid siphon, large vs. narrow aneurysm neck, or change in posterior bend
195 angle after the procedure (Table 4).

196

197 **DISCUSSION**

198 Although the materials and techniques for treatment of carotid siphon
199 aneurysms have improved, they remain a challenge to neurosurgical treatment.²⁰ This
200 fact is especially relevant when one takes into consideration that around one third of
201 all intracranial aneurysms are located in the carotid siphon.^{1,2}

202 There are countless causes linked to the increased incidence of aneurysms at
203 these sites, but among them the hemodynamic stress that results from the anatomic
204 peculiarities of this region has been a particular focus of attention over recent years.^{25,}
205 ²⁶

206 Studies such as those published by Lin et al., Bogunović et al., and Takeuchi
207 et al. have reported evidence that vessels with the anatomical characteristic of more
208 acute curvature are related to greater oscillation and reductions of the wall shear stress
209 (WSS) against the vessel walls.⁶⁻⁸ It is believed that the changes in direction of blood
210 flow caused by curvatures in the carotid siphon are related to transformation of the
211 originally linear flow into turbulent flow. This change in flow pattern would then
212 cause reductions and oscillations in Wall Shear Stress (WSS), which would
213 precipitate the first endothelial changes involved in genesis of formation of aneurysms
214 or stenoses.^{9,10}

215 Jou et al. used 3D reconstructions from 25 patients with paraclinoid
216 aneurysms to determine that the size of the aneurysm sac was inversely dependent on
217 mean WSS and that ruptured aneurysms exhibited lower mean WSS close to the
218 aneurysm neck.²⁷ Zhang et al. also used 3D reconstructions, hemodynamic studies
219 and the Zhong anatomic classification to demonstrate that stenotic lesions tend to
220 occur soon after acute curves in the carotid siphon and also reported evidence that
221 siphons with more accentuated curvatures, as is the case in type C siphons, exhibited
222 a statistically larger frequency of stenosis than siphons with smoother curvatures.²⁸
223 Piccinelli et al. individually analyzed curvatures of carotid siphons with aneurysms

224 and found that ruptured aneurysms were statistically more common in carotid siphon
225 curves of smaller diameter and shorter length and exhibited a preference for the
226 external walls of curves.²⁹ Recently, Lauric et al. compared demographic data with
227 3D DSA reconstructions and found that women have carotid siphons with larger
228 curves than men and that patients with aneurysmal siphons also have larger
229 curvatures.³⁰

230 To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate geometric and
231 anatomic changes to the carotid siphons after FDS deployment for aneurysm
232 treatment at this site.

233 In this study, FDS deployment led to changes in the morphology of the
234 carotid siphon, characterized by progressive, significant ($P<0.001$) increases in the
235 anterior and posterior bend angles, which were independent of angiographic outcome
236 as measured on the O’Kelly-Marotta scale (Table 2). Furthermore, multivariate
237 analysis demonstrated a progressive increase in the frequency of grade D outcomes in
238 quartiles of increasing anterior bend angle. We thus infer that, the greater the increase
239 in anterior bend angle, the greater the likelihood of angiographic cure (Table 4).
240 Despite the progressive increase in posterior bend angle after FDS deployment, there
241 was no significant association between this increase and grade D outcome on
242 multivariate analysis. This may be attributable to the smaller magnitude of change in
243 posterior bend angle comparing to anterior angle after stent deployment (from
244 $3.9^{\circ}\pm 25.06^{\circ}$ to $22.05^{\circ}\pm 25.18^{\circ}$ vs from $71.98^{\circ}\pm 31.27^{\circ}$ to $79.43^{\circ}\pm 31.80^{\circ}$ – Table 2)
245 and between patients with grade D vs. non-D outcomes (from $8.34^{\circ}\pm 22.21^{\circ}$ to
246 $26.78^{\circ}\pm 24.40^{\circ}$ vs. from $74.67^{\circ}\pm 25.35^{\circ}$ to $81.08^{\circ}\pm 33.58^{\circ}$).

247 The FDS technology is based on increasing resistance to blood flow at the
248 aneurysm neck, reducing entry and exit of blood to and from the aneurysm sac,
249 stagnating the blood and thrombosing the aneurysm sac. However, our data show that
250 changes to the carotid siphon geometry may be related to greater likelihood of cure. It
251 is possible that the increase in angle and reduction in curvature of the anterior bend
252 leads to reduced hemodynamic stress in the region, i.e. increases WWS and reduces
253 oscillation, contributing to better results. The change in the direction of blood flow at
254 the points of curvature of the carotid siphon would occur to the detriment of a
255 deceleration of the linear velocity of blood flow and loss of the linear vector force of
256 the water hammer pulse. This deceleration would occur with a change of laminar-to-
257 turbulent flow in the vicinity of curvatures, with higher wall shear oscillations and

258 lower wall shear stress.

259 Age <60 years was an independent risk factor for increased odds of cure
260 (Table 2). Lin et al. reported that FDS deployment is more technically challenging in
261 more tortuous carotid siphons.⁶ Indeed, in our sample, patients over age 60 years had
262 a significantly higher proportion of tortuous morphology (types S and C, $P < 0.001$)
263 and significantly narrower anterior ($6.06 \pm 28.49^\circ$ vs. $18.07 \pm 20.26^\circ$; $P < 0.001$) and
264 posterior ($71.00 \pm 37.68^\circ$ vs. $80.80 \pm 27.14^\circ$; $P = 0.025$) bend angles (data not shown).

265 Although aneurysm neck morphology was not significantly associated with
266 frequency of grade D outcomes, the odds of cure were 38% lower in patients with
267 aneurysm size >10 mm than in patients with aneurysm size <10 mm (Table 2).
268 Indeed, large and giant aneurysms are more difficult to treat from a technical
269 standpoint; in addition, complete thrombosis often takes longer in such aneurysms,
270 and we only performed control angiography at 6-month follow-up.^{4, 31}

271 Despite our short follow-up period, 166 patients (90.71%) exhibited
272 complete or subtotal aneurysm occlusion at 6-month control angiography, a rate we
273 consider compatible when compared to those reported elsewhere in the literature.^{18,19,}
274 ^{20, 31}

275 This study is subject to the limitations that some of the data were acquired
276 retrospectively and 3D reconstructions and flow analysis were not available for all
277 DSAs. Future studies designed to eliminate these issues could help to answer these
278 questions.

279

280 **CONCLUSIONS**

281 FDS deployment in the CS appears to lead to changes in morphology,
282 characterized by an increase in anterior and posterior bend angle. As anterior bend
283 angle increased, so did the odds of favorable angiographic outcomes at 6-month
284 follow-up. This finding may be attributable to a reduction in hemodynamic stress
285 (higher WSS and less oscillation) in the CS as the anterior bend angle increases.

286 **REFERENCES**

- 287 1. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and
288 genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* Oct 2013;82(10):1598-1605.
- 289 2. King JT, Jr. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.
290 *Neuroimaging Clin N Am.* Nov 1997;7(4):659-668.
- 291 3. Krex D, Schackert HK, Schackert G. Genesis of cerebral aneurysms--an update.
292 *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143(5):429-448; discussion 448-429.
- 293 4. Choi IS, David C. Giant intracranial aneurysms: development, clinical
294 presentation and treatment. *Eur J Radiol.* Jun 2003;46(3):178-194.
- 295 5. Griessenauer CJ, Yalcin B, Matusz P, et al. Analysis of the tortuosity of the
296 internal carotid artery in the cavernous sinus. *Childs Nerv Syst.* Jun
297 2015;31(6):941-944.
- 298 6. Lin LM, Colby GP, Jiang B, et al. Classification of cavernous internal carotid
299 artery tortuosity: a predictor of procedural complexity in Pipeline embolization.
300 *J Neurointerv Surg.* Sep 2015;7(9):628-633.
- 301 7. Bogunovic H, Pozo JM, Cardenes R, et al. Automated landmarking and
302 geometric characterization of the carotid siphon. *Med Image Anal.* May
303 2012;16(4):889-903.
- 304 8. Takeuchi S, Karino T. Flow patterns and distributions of fluid velocity and wall
305 shear stress in the human internal carotid and middle cerebral arteries. *World*
306 *Neurosurg.* Mar 2010;73(3):174-185; discussion e127.
- 307 9. Sforza DM, Putman CM, Cebra JR. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms.
308 *Annu Rev Fluid Mech.* Jan 1 2009;41:91-107.
- 309 10. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in
310 atherosclerosis. *JAMA.* Dec 1 1999;282(21):2035-2042.
- 311 11. Naruse T, Tanishita K. Large curvature effect on pulsatile entrance flow in a
312 curved tube: model experiment simulating blood flow in an aortic arch. *J*
313 *Biomech Eng.* May 1996;118(2):180-186.
- 314 12. Inoue T, Rhoton AL, Jr., Theele D, Barry ME. Surgical approaches to the
315 cavernous sinus: a microsurgical study. *Neurosurgery.* Jun 1990;26(6):903-932.
- 316 13. Parkinson D. A surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery.
317 Anatomical studies and case report. *J Neurosurg.* Nov 1965;23(5):474-483.

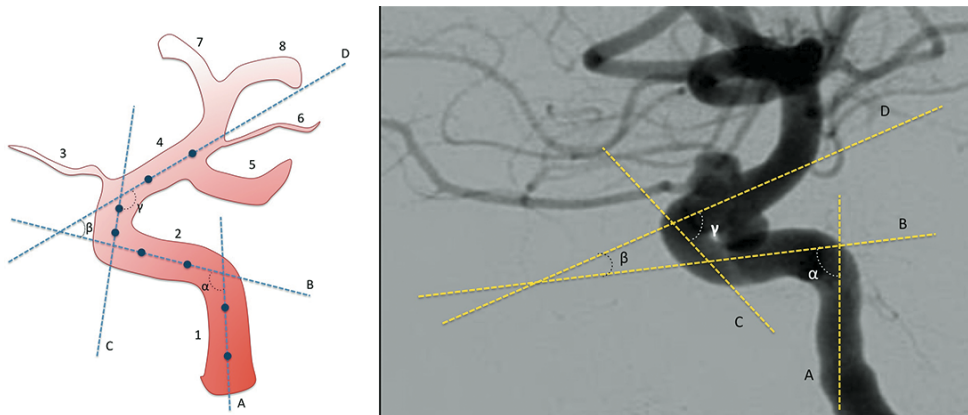
- 318 14. Isolan G, de Oliveira E, Mattos JP. Microsurgical anatomy of the arterial
319 compartment of the cavernous sinus: analysis of 24 cavernous sinus. *Arg*
320 *Neuropsychiatr.* Jun 2005;63(2A):259-264.
- 321 15. Lang J, Reiter U. Course of the cranial nerves in the lateral wall of the
322 cavernous sinus. *Neurochirurgia (Stuttg).* Jul 1984;27(4):93-97.
- 323 16. Leonardi M, Dall'olio M, Princiotta C, Simonetti L. Treatment of carotid siphon
324 aneurysms with a microcell stent. A case report. *Interv Neuroradiol.* Dec 29
325 2008;14(4):429-434.
- 326 17. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. The "Remodelling
327 Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms.
328 Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases. *Interv Neuroradiol.*
329 Mar 30 1997;3(1):21-35.
- 330 18. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, et al. Treatment of intracranial aneurysms by
331 functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the
332 pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol.* Jun 2010;31(6):1139-
333 1147.
- 334 19. Zanaty M, Chalouhi N, Starke RM, et al. Flow diversion versus conventional
335 treatment for carotid cavernous aneurysms. *Stroke.* Sep 2014;45(9):2656-2661.
- 336 20. Munich SA, Cress MC, Levy EI. Flow Diversion for the Treatment of
337 Intracranial Aneurysms: Current State and Expanding Indications.
338 *Neurosurgery.* Aug 2015;62 Suppl 1:50-55.
- 339 21. Silva Neto AR, Camara RL, Valenca MM. Carotid siphon geometry and
340 variants of the circle of Willis in the origin of carotid aneurysms. *Arg*
341 *Neuropsychiatr.* Dec 2012;70(12):917-921.
- 342 22. Zhong SZ, Han YJ, Yen WC. *Microsurgical Anatomy.* MTP Press; 1985.
- 343 23. O'Kelly CJ, Krings T, Fiorella D, Marotta TR. A novel grading scale for the
344 angiographic assessment of intracranial aneurysms treated using flow diverting
345 stents. *Interv Neuroradiol.* Jun 2010;16(2):133-137.
- 346 24. In: Hosmer DW, Lemeshow S, eds. *Applied logistic regression. Chapter 4.* New
347 York: Wiley;1989;89-97.
- 348 25. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* Aug 31
349 2006;355(9):928-939.

- 350 26. Thomas JB, Antiga L, Che SL, et al. Variation in the carotid bifurcation
351 geometry of young versus older adults: implications for geometric risk of
352 atherosclerosis. *Stroke*. Nov 2005;36(11):2450-2456.
- 353 27. Jou LD, Lee DH, Morsi H, Mawad ME. Wall shear stress on ruptured and
354 unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery. *AJNR Am J*
355 *Neuroradiol*. Oct 2008;29(9):1761-1767.
- 356 28. Zhang C, Pu F, Li S, Xie S, Fan Y, Li D. Geometric classification of the carotid
357 siphon: association between geometry and stenoses. *Surg Radiol Anat*. Jul
358 2013;35(5):385-394.
- 359 29. Piccinelli M, Bacigaluppi S, Boccardi E, et al. Geometry of the internal carotid
360 artery and recurrent patterns in location, orientation, and rupture status of lateral
361 aneurysms: an image-based computational study. *Neurosurgery*. May
362 2011;68(5):1270-1285; discussion 1285.
- 363 30. Lauric A, Safain MG, Hippelheuser J, Malek AM. High curvature of the
364 internal carotid artery is associated with the presence of intracranial aneurysms.
365 *J Neurointerv Surg*. Dec 2014;6(10):733-739.
- 366 31. Becske T, Potts MB, Shapiro M, et al. Pipeline for uncoilable or failed
367 aneurysms: 3-year follow-up results. *J Neurosurg*. Oct 2016;14:1-8
368
369
370

371 **FIGURE LEGENDS**

372

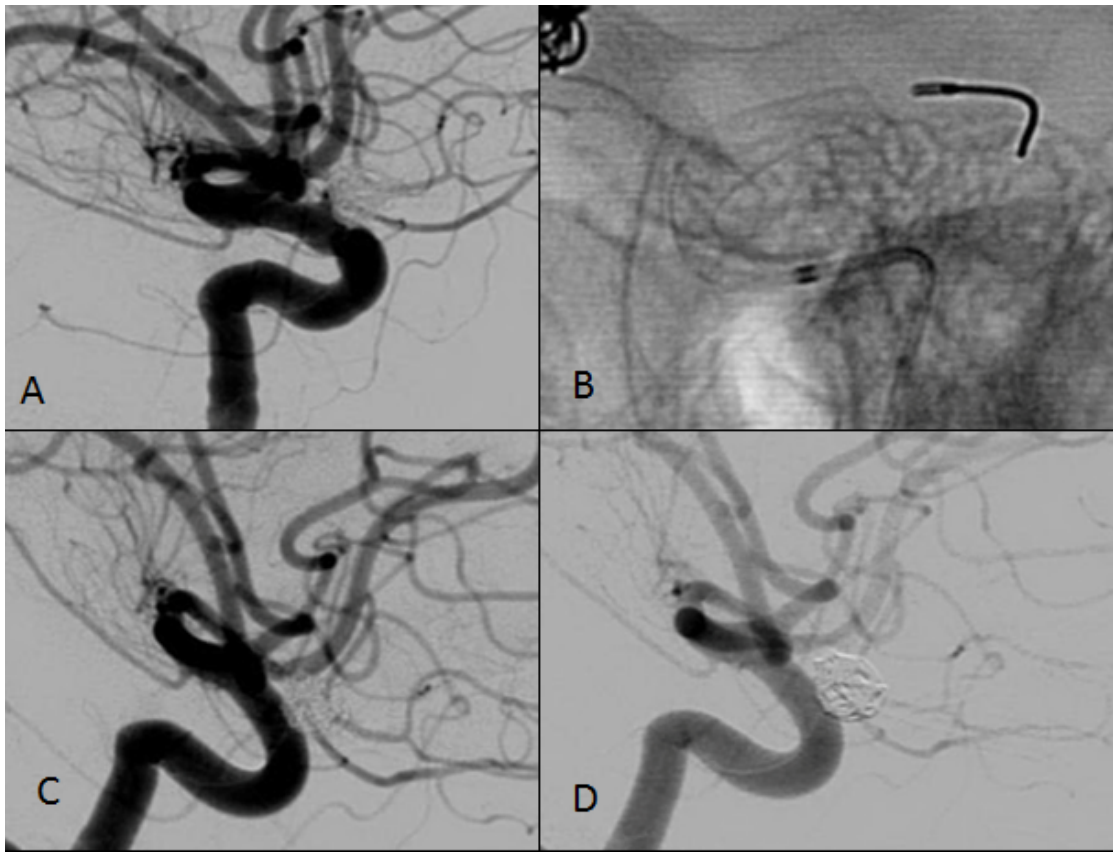
373 **Figure 1.** Technique for measurement of carotid siphon angles. On left: illustration of
374 a carotid siphon with lines traced to cross the mid-points of the diameters of the
375 straight segments of the siphon. On right: example of actual measurement process. A)
376 line through vertical petrous segment; B) line through horizontal cavernous segment;
377 C) line through vertical cavernous segment; D) line through supraclinoid segment. α)
378 Posterior bend angle; β) Anterior bend angle; γ) Anterosuperior bend angle. 1)
379 Ascending petrous segment; 2) Intracavernous segment; 3) Ophthalmic artery; 4)
380 Supraclinoid portion; 5) Posterior communicating artery; 6) Anterior choroidal artery;
381 7) Anterior cerebral artery; 8) Middle cerebral artery.



382

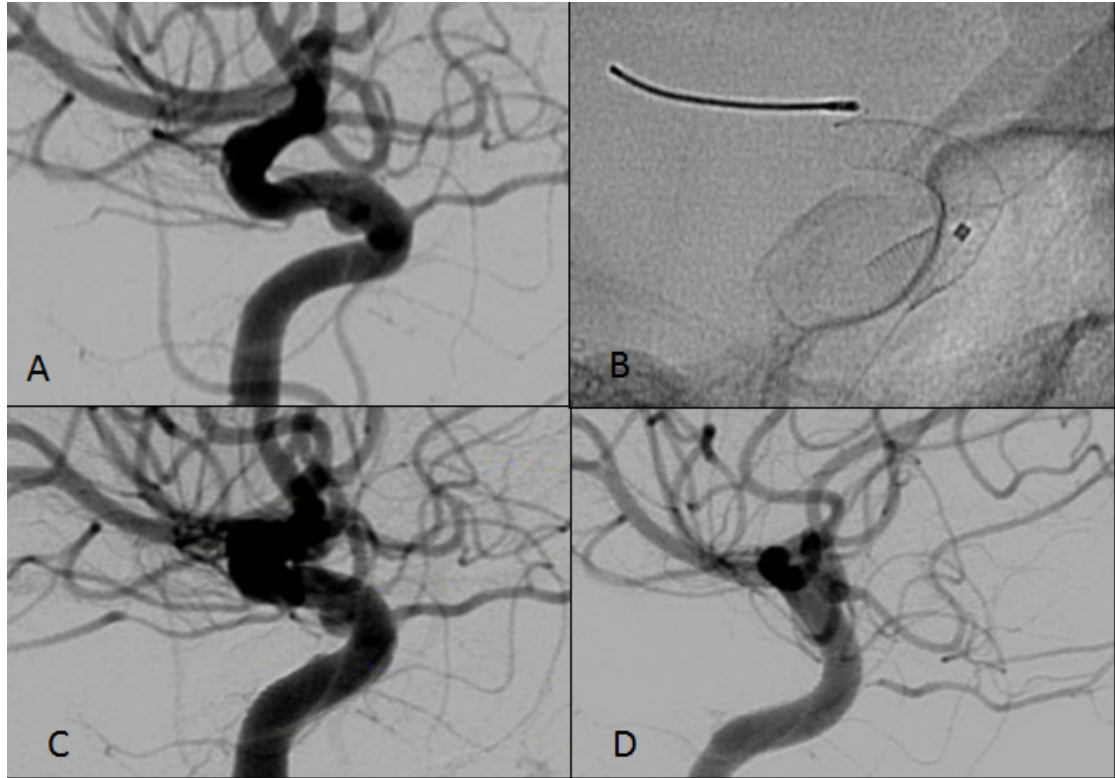
383

384 **Figure 2.** Sixty-one-year-old female patient with multiple aneurysms, previously
385 treated with embolization of a ruptured mirror aneurysm and here treated for an
386 aneurysm of the ophthalmic segment on the left with the FDS technique. A) Strict
387 lateral view of left carotid siphon, showing a sinuous siphon classified as type C. B)
388 Release of the FDS in the working view. C) Strict lateral DSA for control at 6
389 months' follow-up showing the increased anterior bend angle (difference of 31.6°
390 over preoperative angle) and change in siphon classification to type U. D) Strict
391 lateral 6-month control DSA showing the more obtuse anterior bend angle (difference
392 of 34° in relation to preoperative angle).



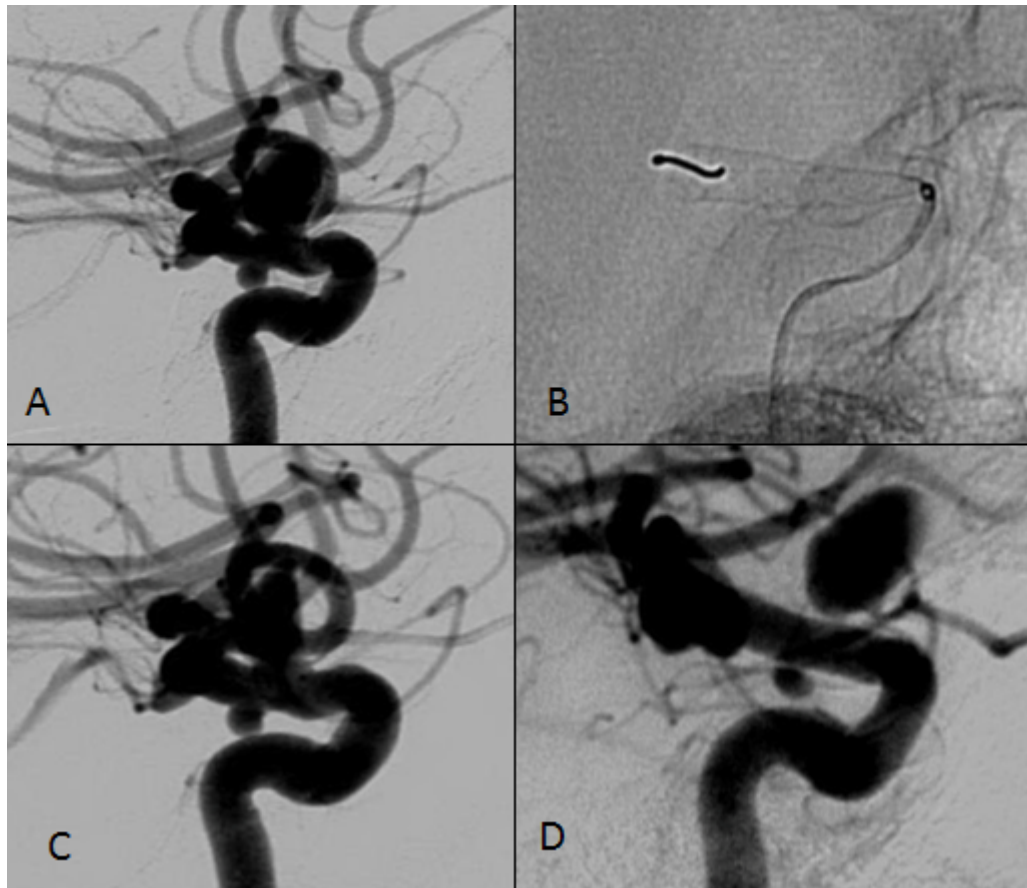
393
394

395 **Figure 3.** Fifty-four-year-old female patient, with an aneurysm of the left superior
396 hypophyseal artery treated with the FDS technique. A) Strict lateral view of left
397 carotid siphon, showing a siphon classified as type U. B) Complete release of FDS on
398 working view. D) Strict lateral DSA for control at 6 months after release of FDS,
399 showing even greater increase in the anterior bend angle (difference of 31.6° over
400 preoperative angle) and change in siphon classification to type V, with complete
401 occlusion of the aneurysm (grade D).



402
403

404 **Figure 4.** Seventy-two-year-old female patient with multiple aneurysms in the left
405 supraclinoid portion treated with the FDS technique. A) Strict lateral view of left
406 carotid siphon, showing a sinuous type S siphon. B) Working view showing start of
407 FDS release. C) Strict lateral control DA immediately after release of FDS, showing
408 anterior bend angle maintained (difference of 0.4° over preoperative angle) and a
409 moderate degree of contrast retention inside the aneurysm sac. D) Strict lateral DSA
410 for control at 6 months after release of FDS showing anterior bend angle maintained
411 (difference of 1.7° over preoperative angle) and also filling of aneurysm sac. E)
412 Narrow profile DA for control 3 years after release of FDS showing discrete increase
413 in anterior bend angle (difference of 1.9° over preoperative angle) with filling of
414 aneurysm sac still present. F) Narrow profile DA for control at 3 years, venous phase,
415 showing sub-total persistence of the aneurysm sac ($>95\%$, grade C3).



416
417

418 **Table 1.** Demographic and angiographic data of all 183 patients enrolled on study

Sex	n (%)
Men	41 (22.40%)
Women	142 (77.60%)
Age	55.82±14.75 years
< 60 years old	99 (54.10%)
≥ 60 years ol	84 (45.90%)
Size	12.72mm±10.13mm
≤ 10mm	99 (54.10%)
> 10mm	84 (45.90%)
Neck	
Small	97 (53.01%)
Wide	86 (46.99%)
Location	
Inner Curve	93 (50.82%)
Outer Curve	90 (49.18%)
Approach	
First Choice	114 (%)
Retreatment	69 (%)
Shape	
U	98 (53.55%)
S	40 (21.86%)
C	31 (16.94%)
V	14 (7.65%)

419

420

421 **Table 2.** Comparisons between mean values for anterior and posterior angles before,
 422 immediately e 6-months after flow-diverter stent deployment.

Angle	Value	<i>P</i>
Anterior Bend		
Before	3.97°±25.06°	<0.001
After	12.55°±2.11°	<0.001
6 months	22.05°±25.18°	
Posterior Bend		
Before	71.98°±31.27°	<0.001
After	76.30°±32.77°	<0.001
6 months	79.43°±31.80°	

423

424

425 **Table 3.** Angiographic result obtained in 6 month follow up (O’Kelly-Marotta
 426 grades) and mean value of anterior and posterior angle of D and non-D grade.

Results	n (%)	Anterior angle	<i>P</i>	Posterior angle	<i>P</i>
		Mean and standard deviation		Mean and standard deviation	
D	136 (74.32%)	26.78°±24.40°	<i>P</i> = 0.003	81.08°±33.58°	<i>P</i> = 0.18
Non-D	47 (25.68%)	8.34°±22.21°		74.67°±25.35°	
C3	24 (13.11%)	-	-	-	-
C2	6 (3.28%)	-	-	-	-
B	0 (0.0%)	-	-	-	--
A3	13 (7.10%)	-	-	-	-
A2	4 (2.19%)	-	-	-	-

427

428

429 **Table 4.** Distribution of variables of interest, with crude and adjusted prevalence
 430 ratios (Poisson regression with robust variances) and 95% confidence intervals.

Variable	Crude PR		Adjusted PR	
	PR (95%CI)	P-value	PR (95%CI)	P-value
Sex		0.5126		0.2952
Male	1.07 (0.88 - 1.29)	0.5126	1.10 (0.92 - 1.30)	0.2952
Female	1	-	1	-
Age		0.0003		0.0038
< 60 years	1.41 (1.17 - 1.71)	0.0003	1.33 (1.10 - 1.61)	0.0038
≥ 60 years	1	-	1	-
Location		0.9690		0.0691
Outer bend	1.00 (0.85 - 1.19)	0.9690	0.84 (0.70 - 1.01)	0.0691
Inner bend	1	-	1	-
Size		0.0003		0.0123
≤ 10 mm	1.41 (1.17 - 1.71)	0.0003	1.38 (1.07 - 1.77)	0.0123
> 10 mm	1	-	1	-
Neck		0.0062		0.7992
Narrow	1	-	1	-
Large	1.27 (1.07 - 1.50)	0.0062	0.97 (0.78 - 1.21)	0.7992
Approach		0.5405		0.0062
Retreatment	1.06 (0.89 - 1.25)	0.5405	1.33 (1.08 - 1.63)	0.0062
First choice	1	-	1	-
Change in anterior bend angle		0.0264		0.0040
≤ 5.2	1	-	1	-
5.3 – 12	1.41 (1.03 - 1.90)	0.0292	1.42 (1.06 - 1.90)	0.0170

Variable	Crude PR		Adjusted PR	
	PR (95%CI)	P-value	PR (95%CI)	P-value
	1.92)			
12.1 – 27.6	1.51 (1.12 - 2.04)	0.0064	1.56 (1.18 - 2.07)	0.0019
> 27.6	1.55 (1.16 - 2.08)	0.0032	1.83 (1.30 - 2.57)	0.0005
Change in posterior bend angle		0.9487		0.0879
≤ 0	1	-	1	-
> 0	0.99 (0.83 - 1.19)	0.9487	0.84 (0.70 - 1.02)	0.0879

431
432
433