

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**ANEURISMAS INTRACRANIANOS INCIDENTAIS NÃO ROTOS DE
CIRCULAÇÃO CEREBRAL ANTERIOR: IMPACTO DA MICROCIRURGIA
NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTAIS**

ARTHUR DE AZAMBUJA PEREIRA FILHO

Porto Alegre
2012

ARTHUR DE AZAMBUJA PEREIRA FILHO

**ANEURISMAS INTRACRANIANOS INCIDENTALIS NÃO ROTOS DE
CIRCULAÇÃO CEREBRAL ANTERIOR: IMPACTO DA MICROCIRURGIA
NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTAIS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde – área de concentração em Neurociências da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez

Coorientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Kraemer

Porto Alegre

2012

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

P436a Pereira Filho, Arthur de Azambuja

Aneurismas intracranianos incidentais não rotos de circulação cerebral anterior: impacto da microcirurgia nas funções cognitivas e comportamentais / Arthur de Azambuja Pereira Filho. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

188 f.: gráf. il. tab. Inclui um artigo de periódico submetido à publicação.

Orientadora: Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez
Coorientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Kraemer

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

1. Aneurisma intracraniano. 2. Microcirurgia. 3. Aneurisma roto. 4. Achados incidentais. 5. Procedimentos neurocirúrgicos. 6. Circulação cerebrovascular. 7. Transtornos cognitivos. 8. Sintomas comportamentais. 9. Testes neuropsicológicos. 10. Resultados de tratamento. 11. Período pré-operatório. 12. Período pós-operatório. 13. Ensaio clínico. I. Portuguez, Mirna Wetters. II. Kraemer, Jorge Luiz. III. Título.

C.D.D. 616.8
C.D.U. 616.831:159.9.019.4 (043.2)
N.L.M. WL 368

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

*... Um dia você aprende ... que pode
suportar, que realmente é forte e que
realmente pode ir muito mais longe depois
de pensar que não se pode mais ...*

(William Shakespeare)

Dedico este trabalho aos meus pais, **Artur Benedito Pereira Filho e Lidia Alice de Azambuja Pereira**, bases sólidas para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Agradecimentos especiais

- À **Professora Dra. Mirna Wetters Portuguez**, querida orientadora; seu carinho e estímulo contribuíram de forma decisiva no meu crescimento.
- Ao **Professor Dr. Jorge Luiz Kraemer**, estimado mestre e orientador; seu incentivo transformou significativamente a minha formação neurocirúrgica; portanto, meu reconhecimento e gratidão.
- À querida **Adriana Gutterres Pereira**; seu exemplar trabalho foi determinante para a concretização deste estudo.
- Aos meus irmãos, **Nelson** e **Gustavo**, pela amizade, companheirismo e suporte técnico-emocional.
- Aos meus queridos **Vô Nelson**, **Vó Dorinha**, **Vô Arthur** (*in memoriam*) e **Vó Lalá** (*in memoriam*) pelo apoio e afago constantes.
- Às famílias **Azambuja** e **Pereira Filho**, pela força e união ao longo dos anos.
- À minha noiva, **Izabela Pavei Pagani**, que tanto me apoiou nesta etapa de nossas vidas. Obrigado por estar ao meu lado.

Agradecimentos

- Aos estimados **Professores Dra. Norma Anair Possa Marroni, Dr. Claudio Augusto Marroni e Dra. Miriam da Costa Oliveira**, que originaram o meu despertar para o mundo científico. A eles, meu carinho, reconhecimento e gratidão.
- Aos prezados mestres **Dr. Nelson Pires Ferreira, Dr. Albert Vincent Berthier Brasil, Dr. Marcelo Paglioli Ferreira e Dr. Pedro Luís Gobbato**, pela minha formação neurocirúrgica no Hospital São José – Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.
- Aos colegas neurocirurgiões, contemporâneos de residência médica, **Dr. Mário de Barros Faria, Dr. Vinícius Pedroso Severo, Dr. Oscar Phellipe Pernigotti Dall’Igna** e ao **Dr. Leonardo Conrado Lima**, pela incansável contribuição científica, companheirismo e amizade.
- Ao estimado **Dr. Jafar J. Jafar**, professor de neurocirurgia e diretor da divisão de cirurgia cerebrovascular da *New York University*, pela admirável orientação e inesgotáveis ensinamentos durante o período de *Fellowship* realizado no *Tisch Hospital - New York University Medical Center, New York – NY, USA*.
- Ao **Serviço de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital Moinhos de Vento** e, em especial, ao **Professor Dr. Nilo Mário Monteiro Lopes**, pela honrosa receptividade e trabalho em equipe.
- Ao **Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**, pela excelência científica.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE GRÁFICOS	xiii
LISTA DE FIGURAS	xiv
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii
1 INTRODUÇÃO	19
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 ANEURISMA INTRACRANIANO	21
2.1. 1 Definição e prevalência	21
2.1. 2 Aspectos histopatológicos	21
2.1. 3 Etiopatogenia: fatores ambientais	23
2.1. 4 Etiopatogenia: fatores genéticos	25
2.1. 5 Aneurismas intracranianos familiares	26
2.1. 6 Classificação	27
2.1. 7 Apresentação clínica	28
2.1. 8 Diagnóstico por imagem	29
2.1. 9 História natural e risco de ruptura	30
2.1.10 Triagem diagnóstica	32
2.1.11 Manejo e decisão terapêutica	33
2.1.12 Clipagem microcirúrgica direta	34
2.1.13 Tratamento endovascular	36
2.1.14 Morbimortalidade da intervenção	37
2.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA	38
2.2. 1 Funções cognitivas e clipagem microcirúrgica direta no aneurisma intracraniano não roto	40
3 OBJETIVOS	42
3.1 OBJETIVO GERAL	42
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	43
4.1 DELINEAMENTO.....	43
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	43
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	44
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	44
4.5 PROCEDIMENTO TERAPÊUTICO: CLIPAGEM MICROCIRÚRGICA DIRETA.....	45
4.6 AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTAIS.....	47
4.6.1 Instrumentos de coleta de dados.....	47
4.6.2 Aplicação dos instrumentos de coleta de dados.....	50
4.7 AVALIAÇÃO NEUROCIRÚRGICA COMPLEMENTAR.....	50
4.8 CÁLCULO AMOSTRAL.....	51
4.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	51
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
5 ASPECTOS ÉTICOS	52
6 RESULTADOS	53
6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	53
6.2 RESULTADOS CIRÚRGICOS.....	57
6.3 RESULTADOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS.....	61
6.3.1 Impacto das variáveis clínicas e demográficas nas funções cognitivas e comportamentais.....	62
6.3.2 Impacto das Variáveis Cirúrgicas nas Funções Cognitivas e Comportamentais.....	67
7 DISCUSSÃO	77
7.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	78
7.1.1 Multiplicidade de aneurismas.....	79
7.1.2 Topografia dos aneurismas.....	80
7.1.3 Tamanho dos aneurismas.....	80
7.1.4 Diagnóstico por imagem dos aneurismas.....	82
7.2 RESULTADOS CIRÚRGICOS GERAIS.....	83

7.3	RESULTADOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS	87
7.3.1	Cognição	87
7.3.2	Comportamento	90
7.3.3	Impacto das variáveis clínicas e demográficas nas funções cognitivas e comportamentais	92
7.3.4	Impacto das variáveis cirúrgicas nas funções cognitivas e comportamentais	94
7.4	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	98
8	CONCLUSÕES	100
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	101
	REFERÊNCIAS	102
	ANEXOS	126
Anexo I	Termo de consentimento livre e esclarecido	127
Anexo II	Miniexame do estado mental	128
Anexo III	Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III – cubos	129
Anexo IV	Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III – vocabulário	130
Anexo V	Escala de Memória de Wechsler III	131
Anexo VI	Teste de Nomeção de Boston	137
Anexo VII	Teste Stroop	138
Anexo VIII	Teste de Fluência Verbal Semântica	139
Anexo IX	Escala de Personalidade Frontal	140
Anexo X	Escala de Evolução de Glasgow	142
Anexo XI	Banco de dados	143
Anexo XII	Projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	148
ARTIGO 1:	Microsurgical clipping in forty patients with unruptured anterior cerebral circulation aneurysms	149
ARTIGO 2:	Microsurgical clipping of incidental unruptured intracranial aneurysms of the anterior cerebral circulation: long-term investigation into cognitive and behavioral outcome	155

LISTA DE ABREVIATURAS

ACM	Artéria cerebral média
ACOA	Artéria comunicante anterior
ACOP	Topografia arterial carótida-comunicante posterior
ANGIORM	Angiorressonância
ANGIOTC	Angiotomografia
ANOVA	Análise de variância
BNT	Teste de Nomeação de Boston
CAT	Angiografia digital convencional
DP	Desvio padrão
E/S	Magnitude de efeito
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FrSBe	Escala de Personalidade Frontal
GOS	Escala de Evolução de Glasgow
IC	Intervalo de confiança
ISUIA	Estudo Internacional dos Aneurismas Não Rotos
MEEM	Miniexame do Estado Mental
N	Número de pacientes
OFT	Topografia arterial carótida-oftálmica
OR	<i>Odds ratio</i>
P	Significância estatística
PEPI	<i>Programs for Epidemiologists</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
QI	Quociente de inteligência
RR	Risco relativo
RS	Rio Grande do Sul
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
WAIS-III	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale - III</i>
WMS-III	<i>Wechsler Memory Scale - III</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número total de pacientes tratados e porcentagem de inclusão no estudo	43
Tabela 2	Aspectos clínicos e demográficos dos pacientes	53
Tabela 3	Características topográficas dos aneurismas intracranianos.....	54
Tabela 4	Tamanho dos aneurismas intracranianos.....	56
Tabela 5	Diagnóstico por imagem dos aneurismas intracranianos.....	56
Tabela 6	Controle radiológico pós-operatório.....	60
Tabela 7	Perdas de seguimento de pacientes do estudo	60
Tabela 8	Valores para os testes de cognição	61
Tabela 9	Valores para o teste FrSBe.....	62
Tabela 10	Associação entre gênero e performance nos testes cognitivos.....	63
Tabela 11	Associação entre gênero e performance no teste FrSBe	63
Tabela 12	Associação entre idade e performance nos testes cognitivos	64
Tabela 13	Associação entre idade e performance no teste FrSBe	65
Tabela 14	Associação entre escolaridade e performance no teste FrSBe	65
Tabela 15	Associação entre escolaridade e performance nos testes cognitivos.....	66
Tabela 16	Associação entre topografia do aneurisma e performance cognitiva.....	67
Tabela 17	Associação entre topografia do aneurisma e desempenho no teste FrSBe	68
Tabela 18	Associação entre topografia do aneurisma e desempenho cognitivo.....	69
Tabela 19	Associação entre topografia do aneurisma e performance no teste FrSBe	70
Tabela 20	Associação entre aneurismas múltiplos e performance no teste FrSBe	70
Tabela 21	Associação entre multiplicidade de aneurismas e desempenho cognitivo.....	71

Tabela 22	Associação entre tipo de abordagem cirúrgica e desempenho nos testes cognitivos e comportamentais	72
Tabela 23	Associação entre tamanho dos aneurismas e desempenho cognitivo.....	73
Tabela 24	Associação entre tamanho dos aneurismas e desempenho no teste FrSBe	73
Tabela 25	Desempenho em escore z e percentil do paciente com ruptura aneurismática intraoperatória em relação aos demais.....	75
Tabela 26	Associação do aprendizado dos cirurgiões com os resultados dos testes cognitivos e comportamentais	76

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição por tamanho dos aneurismas	55
Gráfico 2	Formas de exclusão dos aneurismas	58
Gráfico 3	Complicações neurológicas pós-operatórias.....	59
Gráfico 4	Desempenho em escore z do paciente com ruptura aneurismática intraoperatória em relação aos demais.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Cortes histológicos de um aneurisma intracraniano corado com orceína (A) e hematoxilina-eosina (B e C). Interrupção abrupta da lâmina elástica interna (seta longa) e da túnica média (seta curta) é vista no colo aneurismático (A). Ausência de inflamação e perda de elementos celulares são vistos em B e C. Setas em B indicam o lúmen do aneurisma.....	22
Figura 2	Angiotomografia com reconstrução em três dimensões evidenciando aneurisma de artéria comunicante anterior	30
Figura 3	Desenho original da primeira clipagem cirúrgica aneurismática realizada por Walter Dandy	35
Figura 4	Craniotomia pterional direita	45
Figura 5	Abordagem pterional direita: desenho da dissecação microcirúrgica de cisternas liquóricas com uso de retratores espatulares.....	46
Figura 6	Técnica microcirúrgica: clipagem do aneurisma intracraniano (A,B,C)	46

RESUMO

Recentes avanços tecnológicos nas modalidades de imagem, associados ao aumento da prevalência das doenças cerebrovasculares em geral, têm contribuído para uma maior detecção incidental dos aneurismas intracranianos não rotos. Quando se opta pela intervenção terapêutica, é consenso na literatura que a maioria das lesões pode ser tratada com baixas taxas de morbimortalidade independentemente do método adotado. Alguns recentes estudos sugeriram que alterações do estado cognitivo poderiam ser uma forma de complicação associada ao tratamento microcirúrgico. Todavia, até o momento, nenhuma pesquisa apresentou análise das funções comportamentais ou avaliação cognitiva com prazo superior a 12 meses de pós-operatório. O presente trabalho visa contribuir pioneiramente para a busca de conhecimentos nesses domínios.

Objetivo: Avaliar o impacto do tratamento microcirúrgico nas funções cognitivas e comportamentais em pacientes com aneurismas intracranianos incidentais não rotos de circulação cerebral anterior.

Método: Ensaio clínico com controle intra-grupo, envolvendo 40 sujeitos com aneurismas intracranianos incidentais não rotos de circulação cerebral anterior submetidos à clipagem microcirúrgica por via pterional direita ou esquerda. Os pacientes foram avaliados em três momentos: no período pré-cirúrgico, três meses e três anos após a intervenção. Os testes cognitivos e comportamentais usados foram: o Miniexame do Estado Mental, a Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III, a Escala de Memória de Wechsler III, o Teste de Nomeação de Boston, o Teste Stroop, o Teste de Fluência Verbal e o Teste FrSBe (Escala de Personalidade Frontal). Parâmetros comuns de epidemiologia e evolução também foram analisados. Análise estatística foi realizada com o teste t de Student e a análise de variância (ANOVA), seguida do teste de *post-hoc* de Bonferroni. Os resultados foram considerados significativos quando $P \leq 0,05$.

Resultados: Entre os 40 pacientes da amostra, houve predomínio do gênero feminino (87,5%) e a média de idade geral foi 54,1 anos. A distribuição topográfica dos aneurismas tratados foi: artéria carótida interna (45%), artéria cerebral média

(45%) e artéria comunicante anterior (10%). Cinco pacientes apresentaram aneurismas múltiplos. O tamanho variou entre 3 e 15 mm (média: 5,67 mm). Os aneurismas foram totalmente excluídos pela clipagem em 95% dos casos. Complicações neurológicas ocorreram em 7,5% dos pacientes e não houve óbitos. Os testes cognitivos e comportamentais não mostraram piora no desempenho dos pacientes após a intervenção microcirúrgica a curto ou a longo prazo. Características clínicas e demográficas (gênero, idade, escolaridade e fatores de risco para doença cerebrovascular) não foram variáveis preditivas para alteração cognitiva ou comportamental. Abordagem cirúrgica, curva de aprendizado dos cirurgiões, topografia arterial, multiplicidade e tamanho dos aneurismas também não interferiram nos resultados dos testes aplicados.

Conclusão: Em pacientes com aneurismas intracranianos incidentais não rotos de circulação cerebral anterior, o tratamento microcirúrgico não alterou as funções cognitivas e comportamentais a curto ou a longo prazo. O tratamento microcirúrgico apresentou eficácia muito alta, associada a baixa taxa de morbimortalidade e a ótima recuperação funcional.

Palavras-chaves: Aneurisma cerebral; Avaliação neuropsicológica; Clipagem microcirúrgica; Cognição; Comportamento.

ABSTRACT

Background: Recent technological advances in neuroimaging modalities, associated with increased prevalence of cerebrovascular diseases in general, have resulted in more frequent incidental detection of unruptured intracranial aneurysms. When opting for therapeutic intervention, it is a consensus that most lesions can be treated with acceptably low morbidity and mortality rates, regardless of the method performed. Recently, some studies have suggested that changes in cognitive status could be a form of complication attributable to microsurgical treatment. However, to the present date, no study had behavioral analysis or evaluation of cognitive functions with a term greater than 12 months postoperatively. This pioneering study contributes to the pursuit of new knowledge on these topics.

Aims: To evaluate the impact of microsurgical treatment on cognitive and behavioral functions in patients with incidental unruptured intracranial aneurysms of anterior cerebral circulation.

Method: A within-subjects clinical trial was performed including 40 patients submitted to microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysms of the anterior cerebral circulation through left or right pterional approach. Subjects were evaluated in three stages: preoperative period, three months and three years after surgery. The cognitive and behavioral tests applied were: Mini Mental State Examination, Wechsler Adult Intelligence Scale III, Wechsler Memory Scale III, Boston Naming Testing, Stroop Test, Verbal Fluency Test and FrSBe (Frontal Systems Behavior Scale). Traditional epidemiological and outcome parameters were also analyzed. Paired Student's t test and analysis of variance (ANOVA), followed by *post-hoc* test of Bonferroni were used for statistical purposes. Results were considered significant when $P \leq 0.05$.

Results: Among the 40 patients of the study, feminine gender predominated (87.5%) and the mean age was 54.1 years. The topographic distribution of treated aneurysms was: internal carotid artery (45%), middle cerebral artery (45%), and anterior communicating artery (10%). Five patients had multiple aneurysms. Aneurysm's sizes ranged between 3 and 15 mm (mean: 5.67 mm). The aneurysms were

completely excluded by clipping in 95% of cases. Neurologic complications occurred on 7.5% of the cases and there were no deaths. The cognitive and behavioral tests showed no worsening in the performance of patients after microsurgical intervention in the short or long term. Clinical and demographic characteristics (gender, age, education and risk factors for cerebrovascular disease) were not predictive variables for cognitive or behavioral changes. Surgical approach, surgeons` learning curve, topography, multiplicity and size of aneurysms did not interfere with the results of the tests as well.

Conclusion: Microsurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysms did not alter the behavioral and cognitive functions in the short or long term. The intervention had a very high efficacy, associated to a low morbidity and mortality rates and a very good functional outcome.

Keywords: Intracranial aneurysm; Neuropsychological assessment; Microsurgical clipping; Cognition; Behavior.

1 INTRODUÇÃO

Aneurismas intracranianos estão presentes em até 6% da população, sendo a maioria deles lesões assintomáticas e que nunca serão detectadas. Avanços tecnológicos nas modalidades de imagem, associados ao aumento da prevalência das doenças cerebrovasculares em geral, têm contribuído para uma maior detecção incidental dos aneurismas intracranianos não rotos (SEIBERT *et al.*, 2011).

Os aneurismas intracranianos podem afetar negativamente a qualidade de vida dos seus portadores, caso ocorram ruptura aneurismática, efeito compressivo, embolia ou complicação do tratamento neurocirúrgico (KING JR, TSEVAT e ROBERTS, 2005). Hemorragia subaracnóidea é a manifestação clínica mais comum, podendo ocasionar mortalidade global em torno de 45% e morbidade significativa em até 75% dos sobreviventes (KASSEL *et al.*, 1990; INAGAWA *et al.*, 1995; HOP *et al.*, 1997; HACKETT e ANDERSON, 2000; PRITCHARD *et al.*, 2001; RASMUSSEN e MAYBERG, 2004; van GIJN, KERR e RINKEL, 2007).

É nitidamente apropriada a decisão de que os aneurismas intracranianos rotos devem ser tratados em definitivo, a fim de prevenirem-se o ressangramento e suas complicações potencialmente fatais. Não obstante, a decisão sobre quando tratar os aneurismas incidentais não rotos é seguramente mais controversa. Estudos clínicos têm reportado dados conflitantes sobre história natural, riscos de ruptura e morbimortalidade associada ao seu tratamento, suscitando um considerável debate acerca de qual seria o manejo ideal para os pacientes com esse diagnóstico (ISUIA, 2003; ZIPFEL e DACEY, 2004).

Quando se opta pela terapêutica, é consenso na literatura que a maioria dos aneurismas intracranianos não rotos pode ser tratada com baixa morbimortalidade independentemente da intervenção realizada: clipagem microcirúrgica direta, tratamento endovascular ou intervenção combinada (RAAYMAKERS *et al.*, 1998; HILLIS *et al.*, 2000; OTAWARA *et al.*, 2005). Entretanto, a partir da publicação do Estudo Internacional dos Aneurismas Não Rotos (ISUIA, 1998), a morbidade relacionada à clipagem microcirúrgica tornou-se um tema mais em evidência devido

à sugestão do estudo de que alterações do estado cognitivo poderiam ser uma forma de complicação associada ao tratamento microcirúrgico.

Após o estudo ISUIA (1998), novas pesquisas com distintas metodologias envolvendo tratamento microcirúrgico dos aneurismas não rotos e cognição apresentaram resultados contraditórios. Enquanto alguns autores reportaram que a clipagem microcirúrgica não estaria associada à disfunção cognitiva (TUFFIASH, TAMARGO e HILLIS, 2003; OTAWARA *et al.*, 2005; KUBO *et al.*, 2010; PEREIRA-FILHO *et al.*, 2010), outros evidenciaram nítido declínio nos testes neuropsicológicos posteriormente a esse tipo de intervenção (FUKUNAGA *et al.*, 1999; HILLIS *et al.*, 2000; OHUE *et al.*, 2003; HAUG *et al.*, 2009).

No entanto, até o presente momento, nenhum estudo clínico apresentou análise das funções comportamentais em pacientes com diagnóstico de aneurisma intracraniano incidental não roto submetidos à intervenção microcirúrgica. Além disso, cabe salientar que faltam na literatura informações relacionadas à avaliação das funções cognitivas com prazo superior a 12 meses de pós-operatório. O presente estudo visa contribuir pioneiramente para a busca de conhecimentos nesses domínios.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANEURISMA INTRACRANIANO

2.1.1 Definição e prevalência

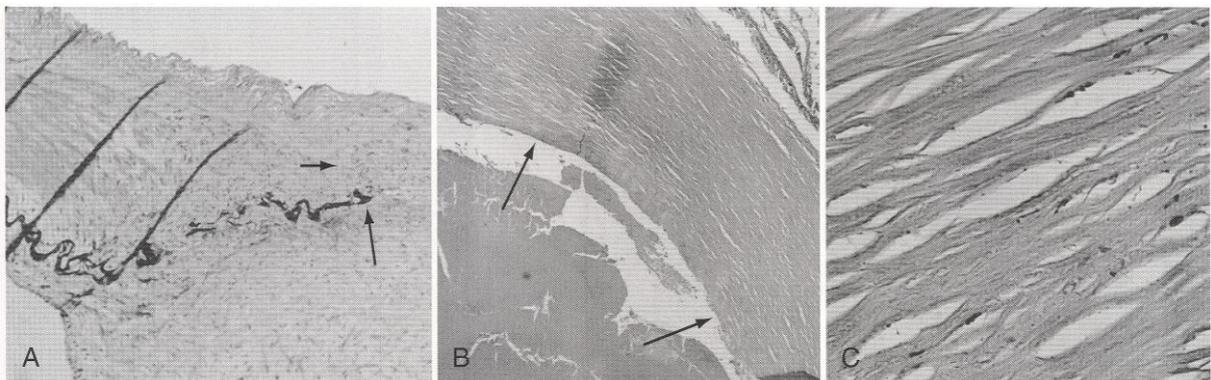
Aneurismas intracranianos são definidos como dilatações vasculares de tamanhos e formas variáveis, localizadas principalmente no nível de bifurcações ou de emergências vasculares dos troncos arteriais intracranianos situados nos espaços subaracnóides da base craniana (MacDONALD, STOODLEY e WEIR, 2001).

Os aneurismas intracranianos são lesões relativamente comuns. A maioria dos estudos de autópsia, de imagem e epidemiológicos estima sua prevalência entre 2% a 6% na população geral (INAGAWA e HIRANO, 1990; KING *et al.*, 2006; SEIBERT *et al.*, 2011). A mais completa revisão sistemática acerca da prevalência dos aneurismas intracranianos foi publicada em 1998 por Rinkel *et al.* Os autores revisaram 23 estudos angiográficos e de autópsia, totalizando 56.304 pacientes. A prevalência foi de 0,4% em estudos de autópsia retrospectivos, de 3,6% em estudos de autópsia prospectivos, de 3,7% em estudos angiográficos retrospectivos e de 6% em estudos angiográficos prospectivos. Em adultos sem evidência de fatores de risco para hemorragia subaracnóidea, a prevalência de aneurisma intracraniano não roto foi de 2,3%.

2.1.2 Aspectos histopatológicos

Várias pesquisas sugerem que a formação dos aneurismas intracranianos é consequência de patologia vascular sistêmica, em associação com pleomorfismo de diferentes genes (TOTH *et al.*, 2000; KREX, SCHACKERT e SCHACKERT, 2001; YURT *et al.*, 2010). A alta prevalência dos aneurismas no sistema cerebrovascular

sugere o provável papel das alterações do equilíbrio hemodinâmico e das características histológicas da parede arterial (KONDO *et al.*, 1997; ROWE, FINLAY e CANHAM, 2003; SHOJIMA *et al.*, 2004; MENG, *et al.*, 2007). As artérias cerebrais são particularmente suscetíveis à formação de aneurismas devido à ausência de uma lâmina elástica externa, escassez de tecidos perivasculares de suporte, túnica média delgada e à presença de bifurcações arteriais irregulares (ROWE, FINLAY e CANHAM, 2003). Particularmente, as regiões próximas a bifurcações arteriais têm estrutura atípica na sua parede com descontinuidade das células musculares da túnica média, o que gera um predomínio de fibras colágenas sobre as fibras elásticas. Segundo Rowe, Finlay e Canham (2003), o fato de a rede de colágeno das bifurcações não ser uniforme também contribui para o desenvolvimento de aneurismas intracranianos. Salienta-se, ainda, que alterações estruturais na lâmina elástica interna, fundamental camada da parede arterial dos vasos cerebrais, podem também contribuir para a formação de aneurismas (YONG-ZHONG e VAN ALPHEN, 1990; AUSTIN *et al.*, 1993) (Figura 1).



Fonte: ABRUZZO *et al.*, 1998

Fig. 1 - Cortes histológicos de um aneurisma intracraniano corado com orceína (A) e hematoxilina-eosina (B e C). Interrupção abrupta da lâmina elástica interna (seta longa) e da túnica média (seta curta) é vista no colo aneurismático (A). Ausência de inflamação e perda de elementos celulares são vistos em B e C. Setas em B indicam o lúmen do aneurisma

Swietaszczyk *et al.* (2004) demonstraram que alterações do fluxo sanguíneo arterial e hipertensão nos vasos cerebrais geram aumento do estresse hemodinâmico nas paredes arteriais. Estudos também evidenciaram uma forte associação entre a tensão de cisalhamento (*wall shear stress*) e a formação de

aneurismas intracranianos em modelos experimentais (KONDO *et al.*, 1997; SHOJIMA *et al.*, 2004). Uma alta e prolongada tensão de cisalhamento na parede arterial pode originar respostas como a proteólise da parede através da ação de metaloproteinases, transformando a morfologia e a função celular na lamina elástica interna por meio de mudanças na expressão gênica (MENG *et al.*, 2007; ORTIZ-VELASQUEZ *et al.*, 2009). Trabalhos recentes também têm sugerido o papel da apoptose celular, da aterosclerose e da inflamação crônica no desenvolvimento dos aneurismas intracranianos (JAYARAMAN *et al.*, 2005; LAAKSAMO *et al.*, 2008; SANTIAGO-SIM e KIM, 2011). Cabe salientar que a exata biopatologia da formação do aneurisma intracraniano não está totalmente compreendida nos dias atuais.

2.1.3 Etiopatogenia: fatores ambientais

Considerando-se a etiologia e a patogênese dos aneurismas intracranianos como multifatoriais, estudos sugerem que os fatores ambientais ou adquiridos desempenham papel mais importante frente aos fatores genéticos (SCHIEVINK, 1997; MacDONALD, STOODLEY e WEIR, 2001).

Tabagismo é o mais importante fator de risco modificável. Os tabagistas têm risco aumentado entre 3 e 10 vezes para hemorragia subaracnóidea aneurismática (SCHIEVINK, 1997; van GIJN e RINKEL, 2001; SANDVEI *et al.*, 2009). Aqueles que continuam a fumar podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de aneurismas *de novo* (SCHIEVINK, 1997). Ainda não está muito claro como o tabagismo afeta o desenvolvimento dos aneurismas, mas algumas hipóteses têm sido propostas. Alguns autores sugeriram que o tabagismo diminui a efetividade da α 1-antitripsina, maior inibidor das enzimas proteolíticas, tais como a elastase, podendo gerar degradação de uma variedade de tecidos conectivos, incluindo a parede arterial (SCHIEVINK *et al.*, 1994a; SCHIEVINK *et al.*, 1996). Em suporte a essa hipótese está a observação de que pacientes com deficiência genética de α 1-antitripsina também têm risco aumentado de desenvolver aneurismas intracranianos (St JEAN *et al.*, 1996).

Hipertensão arterial sistêmica é o fator de risco mais frequentemente estudado para o desenvolvimento e ruptura dos aneurismas intracranianos. Diversos estudos mostraram que a hipertensão está associada a um risco aumentado de

hemorragia subaracnóidea aneurismática (BONITA, 1986; KNEKT *et al.*, 1991; LONGSTRETH *et al.*, 1992; ADAMSON *et al.*, 1994) e aneurismas intracranianos não rotos (TAYLOR *et al.*, 1995). Alguns, no entanto, não evidenciaram essas conclusões (PHILLIPS *et al.*, 1980; JUVELA *et al.*, 1993). Embora a maioria dos dados seja controversa, o recente estudo prospectivo de Sandvei *et al.* (2009), que envolveu 75.000 indivíduos na Noruega, parece ser a evidência mais forte de que hipertensão arterial sistêmica é fator de risco significativo para o desenvolvimento e ruptura de aneurismas intracranianos.

Gênero feminino também tem sido consistentemente citado como condição de risco para uma maior prevalência de aneurisma intracraniano e hemorragia subaracnóidea. Nas maiores séries de prevalência publicadas, o índice geral mulheres/homens tem sido de 1,5:1 (ZIPFEL e DACEY, 2004). Em relação à ruptura, alguns trabalhos evidenciaram dados controversos. Na metanálise de Rinkel *et al.* (1998), os autores verificaram maior índice de ruptura aneurismática em mulheres, com risco relativo de 2,1. Juvela, Porras e Poussa (2000) também relataram que o gênero feminino é fator de risco independente para a ruptura aneurismática, no entanto Taylor *et al.* (1995) concluíram que o gênero não é preditor de risco para hemorragia subaracnóidea.

Em relação à idade, aneurismas intracranianos são extremamente raros em crianças e, embora a média de idade de pacientes com hemorragia subaracnóidea situe-se em torno de 50 anos, a incidência de hemorragia aumenta com a idade até pelo menos a oitava década de vida (SCHIEVINK, 1997).

Outros fatores de risco sugeridos para o desenvolvimento de aneurismas intracranianos incluem uso abusivo de álcool, diabetes melito, hipercolesterolemia e índice de massa corporal elevado. O uso moderado a elevado de álcool parece aumentar o índice de hemorragia subaracnóidea aneurismática (LONGSTRETH *et al.*, 1992; JUVELA *et al.*, 1993). Os dados são inconsistentes em relação a diabetes melito e hipercolesterolemia. Segundo Sandvei *et al.* (2009), um índice de massa corporal elevado seria fator protetor para hemorragia subaracnóidea aneurismática.

Cabe salientar ainda que uma pequena fração dos aneurismas intracranianos (1% a 2%) está associada a trauma, infecção, tumores, radioterapia e algumas raras angiopatias (MacDONALD, STOODLEY e WEIR, 2001; RIBAS, 2005; SANTIAGO-SIM e KIM, 2011).

2.1.4 Etiopatogenia: fatores genéticos

Admite-se a existência de fatores genéticos na patogênese dos aneurismas intracranianos, relacionando-os particularmente com certas desordens hereditárias do tecido conectivo e com sua incidência familiar.

Entre as doenças que apresentam alterações do tecido conectivo e que se associam em diferentes graus com a incidência de aneurismas intracranianos, destacam-se as condições de doença dos rins policísticos, as síndromes de Marfan e de Ehler-Danlos tipo IV, a neurofibromatose tipo I e a doença congênita cardíaca de válvula aórtica bicúspide (SCHIEVINK *et al.*, 1996; LADOU CER, SHIZADI e SCHIEVINK, 2011). Em pacientes com doença dos rins policísticos, Rinkel *et al.* (1998) estimaram que a prevalência de aneurismas intracranianos é nitidamente maior, com risco relativo de 4,4 (2,7 – 7,2). Em autópsias, aneurismas intracranianos são detectados em cerca de até 25% dos pacientes com a doença. Alguns estudos diagnósticos, usando angiorressonância ou arteriografia cerebral convencional, estimaram a prevalência de aneurismas entre 5% e 10% na doença dos rins policísticos isolada e entre 10% e 25% na doença dos rins policísticos associada à história familiar de aneurisma intracraniano (RUGGIERI *et al.*, 1994; HUSTON *et al.*, 1996; IIDA *et al.*, 1998; LADOU CER, SHIZADI e SCHIEVINK, 2011). É desconhecida a exata extensão com que as demais doenças hereditárias contribuem para a população de pacientes com aneurismas intracranianos. Isso é devido ao fato de que frequentemente essas doenças são subdiagnosticadas pelas suas substanciais variações fenotípicas. Além disso, apesar de serem heranças autossômicas dominantes, cabe salientar que sua ocorrência familiar é muitas vezes negativa, pois comumente as doenças são causadas por uma nova mutação (SCHIEVINK, 1997).

Polimorfismos de diversos genes têm sido investigados em pacientes com aneurismas intracranianos (LADOU CER, SHIZADI e SCHIEVINK, 2011). Certos polimorfismos dos genes da enzima conversora da angiotensina I e endoglina têm sido associados com o risco de desenvolvimento de aneurisma (TAKENAKA *et al.*, 1998; TAKENAKA *et al.*, 1999; YOON *et al.*, 1999). Olson, Vongpunsawad e Kuivaniemi (1998) e Olson *et al.* (2002), em estudos com famílias finlandesas de pacientes com aneurisma intracraniano, identificaram suscetibilidade no *locus* 19q13. Onda *et al.* (2001) demonstraram que o *locus* 7q11 é sítio potencial para o

desenvolvimento de aneurismas, e Farnham *et al.* (2003) confirmaram tais achados em estudo americano. Pesquisas mais recentes têm demonstrado locais suscetíveis para a patogênese de aneurismas intracranianos nos *loci* 1p36, 2q, 4q, 7p, 7q11, 8q, 9p21, 12p, 19q13, Xp22 (BILGUVAR *et al.*, 2008; HELGADOTTIR *et al.*, 2008; FOROUD *et al.*, 2009; OLSSON *et al.*, 2011).

Apesar das evidências atuais, novas investigações são necessárias para constituir marcadores moleculares para identificar pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de aneurismas intracranianos.

2.1.5 Aneurismas intracranianos familiares

Aneurismas intracranianos familiares parecem ser muito mais comuns do que tem sido reportado. Alguns autores observaram que entre 7% e 20% dos pacientes com a doença possuem pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau também portador de aneurisma intracraniano (NORRGÄRD *et al.*, 1987; SCHIEVINK *et al.*, 1994b; SCHIEVINK *et al.*, 1995a). Entretanto, esses trabalhos foram metodologicamente criticados, sendo que seu resultado poderia ter sido causado pelo acaso (LADOU CER, SHIZADI e SCHIEVINK, 2011). Para tentar esclarecer o assunto, alguns estudos independentes avaliaram o risco para hemorragia subaracnóidea em familiares de pacientes com aneurismas cerebrais rotos. Tais pesquisas constataram riscos relativos para hemorragia subaracnóidea aneurismática em familiares de primeiro grau que variaram de 1,8 a 6,6, ratificando a história familiar positiva como fator de risco para aneurisma intracraniano (SCHIEVINK *et al.*, 1995a; BROMBERG *et al.*, 1995; WANG, LONGSTRETH e KOEPESELL, 1995; De BRAEKELEER *et al.*, 1996; RINKEL *et al.*, 1998; GAIST *et al.*, 2000).

Diversos estudos têm comparado as características dos aneurismas intracranianos familiares com os aneurismas não familiares ou esporádicos (LOZANO e LE BLANC, 1987; BROMBERG *et al.*, 1995; Le BLANC *et al.*, 1995; RONKAINEN *et al.*, 1995a; SCHIEVINK *et al.*, 1995b; Le BLANC, 1999). Os autores observaram que os aneurismas familiares, em geral, rompem cerca de 5 anos antes dos aneurismas esporádicos. Embora não existam estudos prospectivos, algumas publicações sugerem que os aneurismas familiares rompem com um tamanho menor do que o dos

aneurismas esporádicos. As diferenças encontradas são pequenas (1 a 2 mm), mas são importantes para a decisão terapêutica dos pequenos aneurismas assintomáticos. Aneurismas *de novo* também podem se desenvolver mais frequentemente em pacientes com aneurismas familiares do que em pacientes com aneurismas esporádicos, embora o número de casos observados seja pequeno. Os dados sugerem que os aneurismas familiares são diferentes dos esporádicos (LADOUCER, SHIZADI e SCHIEVINK, 2011).

2.1.6 Classificação

Aneurismas intracranianos podem ser classificados de acordo com inúmeras propostas. A mais óbvia classificação é dividi-los em rotos e não rotos. Outra maneira é separá-los em únicos e múltiplos. Aneurismas são lesões solitárias em cerca de 70% a 90% dos pacientes, enquanto que lesões múltiplas ocorrem em torno de 10% a 30% (JUVELA, 2000; KAMINOGO, YONEKURA e SHIBATA, 2003; INAGAWA, 2009). Com respeito à morfologia, podem ser classificados como saculares e não saculares. Segundo Santiago-Sim e Kim (2011), os aneurismas intracranianos saculares, os mais frequentes, são dilatações arredondadas ou multilobuladas, geralmente associadas às bifurcações arteriais no polígono de Willis. Por sua vez, os não saculares, tais como os fusiformes, os dolicoectásicos e os dissecantes, são raros e têm sua incidência em torno de 0,1% (ANSON, LAWTON e SPETZLER, 1996; RIBAS, 2005). Um outro sistema de classificação refere-se à localização topográfica do aneurisma. A localização predominante dos aneurismas saculares é a circulação cerebral anterior (90%), sendo a maioria proveniente do polígono de Willis (BONNEVILLE, SOUROUR e BIONDI, 2006). O complexo comunicante anterior é a topografia mais comum (35%), seguido pela artéria carótida interna (30%) e artéria cerebral média (20%). O topo da basilar representa a mais comum localização na circulação posterior e representa cerca de 10% de todos os aneurismas (YASARGIL, 1984).

De acordo com Seibert *et al.* (2011), os aneurismas intracranianos também podem ser classificados segundo o seu tamanho em pequenos (< 10 mm), grandes (10 – 25 mm) e gigantes (> 25 mm). Segundo o ISUIA (2003), os com menos de 12 mm representam mais de 75% dos aneurismas não rotos.

Por fim, pode-se ainda qualificar os aneurismas intracranianos em sintomáticos ou incidentais de acordo com o diagnóstico. Os primeiros representam cerca de 96% dos casos, enquanto os segundos, por sua vez, representam cerca de 4% (VEIGA e CONTI, 2004).

2.1.7 Apresentação clínica

A maioria dos aneurismas intracranianos manifesta-se devido à ruptura, a fenômenos compressivos ou a eventos embólicos (SCHIEVINK, 1997; KING JR, TSEVAT e ROBERTS, 2005). Hemorragia subaracnóidea e suas sequelas são as causas mais comuns de morbidade no aneurisma intracraniano, destacando-se morte súbita em 8% a 15% (PHILLIPS *et al.*, 1980; BONITA e THOMSON, 1985; INGALL *et al.*, 1989) e *deficit* neurológico permanente em até 75% dos sobreviventes (KASSEL *et al.*, 1990; INAGAWA *et al.*, 1995; HOP *et al.*, 1997; HACKETT e ANDERSON, 2000; PRITCHARD *et al.*, 2001; RASMUSSEN e MAYBERG, 2004; van GIJN *et al.*, 2007). Diversos pesquisadores têm investigado a incidência de hemorragia subaracnóidea em populações específicas de pacientes. Nas últimas décadas, há relatos de índices de até 96 casos por 100.000 pessoas na população japonesa (KIYOHARA *et al.*, 1989). No entanto, na maioria dos estudos envolvendo não japoneses, a incidência de hemorragia subaracnóidea é estimada em aproximadamente 10 por 100.000 habitantes (RASMUSSEN e MAYBERG, 2004; van GIJN *et al.*, 2007; SEIBERT *et al.*, 2011; BRITZ e WINN, 2011).

Alguns aneurismas intracranianos tornam-se sintomáticos devido a efeito compressivo e são, na maioria das vezes, de tamanho grande ou gigante (RAPS *et al.*, 1993). O sintoma mais comum de um efeito compressivo aneurismático é cefaleia, enquanto que o sinal mais comum é paresia do terceiro nervo craniano secundária a um aneurisma da topografia da artéria carótida interna-comunicante posterior ou a um aneurisma de topo da artéria basilar. Caracteristicamente, a paresia do terceiro nervo craniano envolve as fibras pupilares. Dependendo da topografia do aneurisma, outras manifestações clínicas do efeito compressivo incluem disfunção do tronco cerebral, defeito visual, neuralgia trigeminal, síndrome de seio cavernoso, convulsões e disfunção hipotálamo-hipofisária. Cabe salientar ainda que os aneurismas intracranianos causando um efeito de massa têm um alto

índice de ruptura subsequente, com uma frequência estimada de 6% ao ano (WIEBERS *et al.*, 1987).

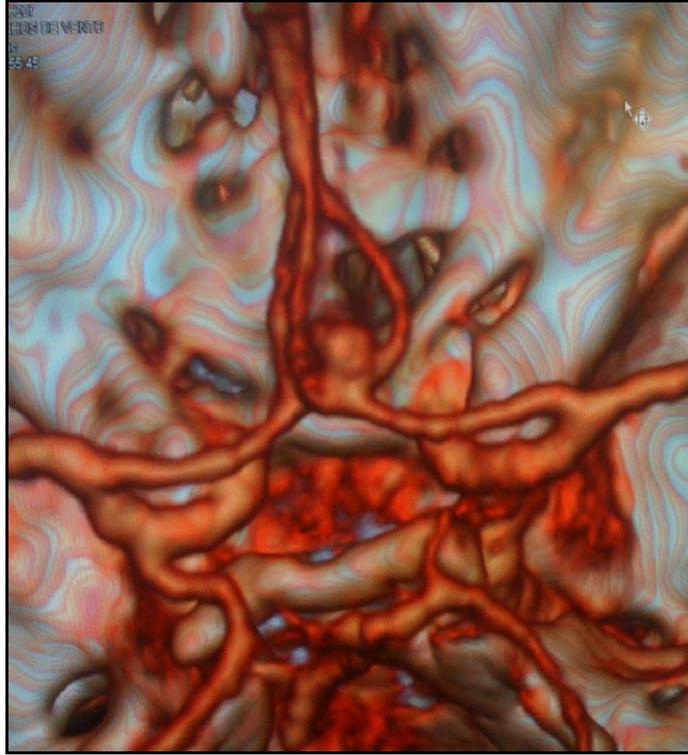
Eventos isquêmicos cerebrais nos territórios vasculares distais a um aneurisma intracraniano podem também representar um tipo de manifestação clínica rara. Acredita-se que a embolização de um trombo intra-aneurismal seja a causa da sintomatologia, no entanto deve-se diferenciar esse quadro da dissecação arterial intracraniana com a formação secundária de um aneurisma (SCHIEVINK, 1997).

Raps *et al.* (1993) investigaram os sintomas presentes em 111 pacientes com aneurismas intracranianos não rotos. Embora 51% fossem assintomáticos, 17% apresentaram sintomatologia aguda e 32%, sintomatologia crônica. Sintomas neurológicos agudos incluíram cefaleia (37%), isquemia (37%), convulsão (18%) e neuropatias cranianas (12%). Sintomas neurológicos crônicos foram cefaleia (51%), *deficit* visual (29%), alteração de força (11%) e dor facial (9%). Os aneurismas sintomáticos tenderam a serem localizados ao longo da artéria carótida interna proximal com diâmetro nunca inferior a 3 mm.

2.1.8 Diagnóstico por imagem

Por muitas décadas, angiografia cerebral convencional era a única modalidade disponível para o diagnóstico das patologias vasculares intracranianas. Atualmente, esse exame continua sendo o padrão-ouro para a detecção e caracterização dos aneurismas. No entanto, a recente evolução das técnicas de neuroimagem não invasivas, como angiotomografia e angiorressonância têm incentivado os especialistas a adotarem-nas cada vez mais na sua prática clínica (ZIPFEL e DACEY, 2004).

A maioria dos neurocirurgiões usa angiotomografia ou angiorressonância como estudo complementar à arteriografia convencional, por frequentemente proporcionarem informações anatômicas adicionais. Entretanto, alguns profissionais utilizam angiotomografia ou angiorressonância como único método imagético pré-operatório e têm obtido resultados satisfatórios com tal conduta (ANDERSON *et al.*, 1999; DEHDASHTI *et al.*, 2003; HOH *et al.*, 2004). Segundo Zipfel e Dacey (2004), os dois métodos evitam os riscos associados à arteriografia convencional, e sua acurácia tem sido excelente nos últimos anos (Figura 2).



Fonte: PEREIRA-FILHO *et al.*, 2010

Fig. 2 - Angiotomografia com reconstrução em três dimensões evidenciando aneurisma de artéria comunicante anterior

2.1.9 História natural e risco de ruptura

O risco anual de ruptura de um aneurisma intracraniano não roto tem sido estimado por vários investigadores entre 0,05% e 8%, dependendo do tamanho do aneurisma, da localização e dos demais fatores de risco, como tabagismo e hipertensão arterial sistêmica (ISUIA, 1998; ISUIA, 2003; ZIPFEL e DACEY, 2004; KOMOTAR, MOCCO e SOLOMON, 2008).

A mais reconhecida publicação sobre história natural até hoje é o ISUIA. O primeiro estudo, publicado em 1998, apresentou uma análise retrospectiva de 1.449 pacientes com 1.937 aneurismas. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 727 sem história de hemorragia subaracnóidea (grupo 1) e 722 com história de hemorragia subaracnóidea de outra lesão. O seguimento médio foi de 8,3 anos. Para o grupo 1, o risco de ruptura para aneurismas com menos de 10 mm foi de 0,05% ao ano, enquanto que para aneurismas com mais de 10 mm o risco foi de 1%

ao ano. Para o grupo 2, o risco de ruptura foi de 0,5% para aneurismas com menos de 10 mm e de aproximadamente 1% ao ano para os aneurismas com mais de 10 mm. A análise dos fatores preditores indicou que o tamanho e a localização (circulação posterior e topografia arterial carótida-comunicante posterior) estavam positivamente associados à ruptura no grupo 1, ao passo que a topografia topo de basilar e a idade foram preditores para ruptura no grupo 2. Entretanto, os resultados dessa fase do ISUIA foram muito criticados devido a detalhes do delineamento, da seleção de pacientes e da execução do estudo.

A segunda parte do ISUIA, publicada em 2003, apresentou uma avaliação prospectiva de 2.686 aneurismas não rotos em 1.692 pacientes. No grupo 1 (sem história de hemorragia subaracnóideia), foram alocados 1.077 pacientes, e no grupo 2 (história de hemorragia subaracnóideia), 615 pacientes. O seguimento médio foi de 4,3 anos. Calculando-se o risco total de ruptura para os pacientes de ambos os grupos, demonstrou-se que para aneurismas de 7 a 12 mm, de 13 a 24 mm e com mais de 25 mm de diâmetro, os riscos anuais de ruptura foram de 1,2, de 3,1 e de 8,6% respectivamente. Para aneurismas com menos de 7 mm, os riscos anuais de ruptura foram de 0,15% para o grupo 1 e de 0,4% para o grupo 2.

No estudo de Juvela, Porras e Poussa (2000), foram acompanhados 142 pacientes com 181 aneurismas. Os autores reportaram um risco de ruptura de 1,46% ao ano (IC 95%: 1,04 – 2,04). Rinkel *et al.* (1998) apresentaram, na sua metanálise, dados de nove estudos, totalizando 3.907 pacientes. O risco geral de ruptura foi de 1,9% ao ano (IC 95%: 1,5 – 2,4), sendo de 0,7% para aneurismas com menos de 10 mm e 4% para lesões com mais de 10 mm. Em ambos os estudos, o risco de ruptura aumentou devido à presença de fatores como tamanho do aneurisma, idade do paciente, história familiar positiva e hipertensão arterial sistêmica. Rinkel *et al.* (1998) reportaram ainda os riscos relativos de ruptura para os seguintes fatores: gênero feminino (RR = 2,1 [1,1 – 3,9]), aneurismas sintomáticos (RR = 8,3 [4 - 17]), tamanho superior a 10 mm (RR = 5,5 [3,3 – 9,4]) e aneurismas de circulação posterior (RR = 4,1 [1,5 - 11]). Tabagismo também é fator associado com maior risco de ruptura (JUVELA, POUSSA e PORRAS, 2001). Bonita (1986), em seu estudo de caso-controle, observou que os fumantes têm risco aumentado de hemorragia subaracnóideia em comparação aos não fumantes, com risco relativo geral de 3,8 (2,6 – 5,6), sendo 3,0 (2 – 5,2) para homens e 4,7 (2,9 – 7,6) para mulheres. Esse estudo também relatou que pacientes com diagnóstico de

hipertensão arterial sistêmica têm risco relativo geral aumentado para hemorragia aneurismática: 3,4 (2,3 – 5,7), sendo 2,5 (1,2 – 5,3) para homens e 3,8 (2,3 – 7) para mulheres. Além disso, Bonita (1986) ainda reportou um risco relativo para hemorragia subaracnóidea de 15 (9 – 24) em pacientes com ambos os fatores – tabagismo e hipertensão arterial sistêmica.

Estudos mais recentes têm-se voltado para métodos quantitativos adicionais na tentativa de estimar os riscos de ruptura dos aneurismas não rotos. Inúmeros índices geométricos, medidos através de angiografia rotacional em três dimensões ou angiografia digital por subtração, têm sido correlacionados a índices maiores de ruptura. Ryu *et al.* (2011) compararam indicadores geométricos de 109 aneurismas não rotos e 105 aneurismas rotos, afim de desenvolver marcadores imagéticos que fossem preditivos de ruptura aneurismática. Os maiores marcadores foram os índices altura-colo e volume-colo dos aneurismas. Segundo Raghavan, Ma e Harbaugh (2005), dois outros fatores também devem ser considerados: o índice de ondulação e o índice de não esfericidade. No entanto, novas pesquisas ainda são necessárias para determinar se tais fatores são realmente preditivos de ruptura aneurismática.

2.1.10 Triagem diagnóstica

Devido à considerável prevalência dos aneurismas intracranianos na população geral e às catastróficas consequências da hemorragia subaracnóidea, tem sido discutido, na literatura, se a triagem diagnóstica para aneurismas assintomáticos poderia trazer algum benefício. Considerando-se os riscos das intervenções terapêuticas e a história natural controversa, sugere-se que a investigação deva ser realizada apenas nos indivíduos com alto risco para o desenvolvimento da doença (SCHIEVINK, 1997).

Os dois grupos de pacientes mais habitualmente recomendados para investigação de aneurismas intracranianos assintomáticos são aqueles com história familiar positiva ou com doença dos rins policísticos (SCHIEVINK *et al.*, 1991; CHAPMAN *et al.*, 1992; WIEBERS e TORRES, 1992; RUGGIERI *et al.*, 1994; SCHIEVINKI *et al.*, 1994b; RONKAINEN *et al.*, 1995b; BUTLER, BARKER II e CROWELL, 1996). A investigação torna-se mais importante se outros fatores de

risco, como tabagismo e hipertensão arterial sistêmica, estiverem presentes (ZIPFEL e DACEY, 2004). Em pacientes com história familiar positiva, a investigação diagnóstica tem sido recomendada para parentes de primeiro grau em famílias com dois ou mais membros afetados. Com essa estratégia, aproximadamente 10% dos indivíduos investigados terão aneurisma. Já na doença dos rins policísticos, espera-se diagnóstico de aneurisma em 5% a 10% dos pacientes com doença isolada e entre 10% e 25% nos com doença dos rins policísticos associada à história familiar positiva para aneurisma intracraniano (LADOUCER, SHIZADI e SCHIEVINK, 2011). Cabe salientar ainda, que é consenso na literatura a recomendação de investigar todos os aneurismas intracranianos sintomáticos (SCHIEVINK, 1997; BOHMAN, WINN e LeROUX, 2011).

2.1.11 Manejo e decisão terapêutica

Os aneurismas intracranianos podem ser manejados através de conduta observacional, microcirurgia (clipagem microcirúrgica direta), tratamento endovascular (embolização), intervenção combinada (microcirurgia e terapia endovascular) ou técnicas indiretas, como procedimentos de revascularização e oclusão vascular. A decisão sobre a intervenção terapêutica deve ser sempre fundamentada de acordo com importantes variáveis, como estado clínico do paciente, expectativa de vida, história natural dos aneurismas, características próprias do aneurisma em pauta, efeito psicossocial de portar um aneurisma e morbimortalidade associada à intervenção (TOWGOOD, OGDEN e MEE, 2005; BOHMAN, WINN e LeROUX, 2011).

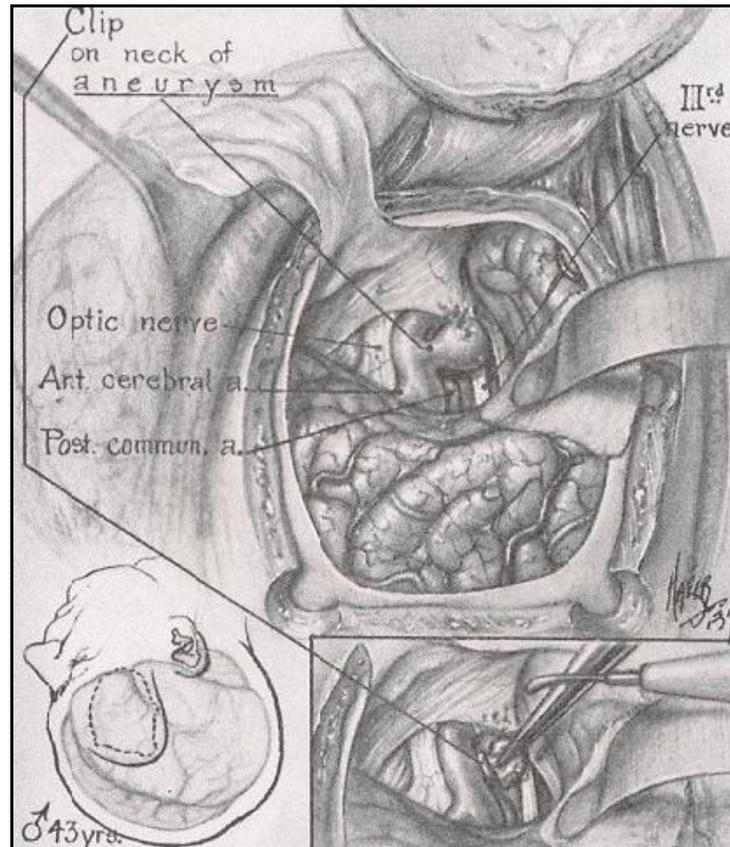
Em 1994 e 2009, a *American Heart Association* publicou diretrizes para o tratamento dos aneurismas intracranianos (MAYBERG *et al.*, 1994; BEDERSON *et al.*, 2009). Embora ensaios clínicos randomizados não estivessem disponíveis, o consenso recomendou tratamento para os aneurismas acima de 5 – 7 mm nos pacientes com riscos cirúrgicos aceitáveis. Segundo Bohman, Winn e LeRoux, (2011), a decisão sobre quais casos devem ser tratados ainda é controversa, devido ao fato de que pequenos aneurismas também podem apresentar ruptura. Os autores recomendam o tratamento dos aneurismas não rotos nas seguintes situações: (1) hemorragia subaracnóidea de outro aneurisma, (2) aneurisma sintomático,

(3) aneurismas com mais de 7 a 10 mm em pacientes com expectativa de vida superior a 12 anos e (4) aneurismas com mais de 5 mm em pacientes jovens ou de meia-idade. O estudo ainda recomenda que aneurismas incidentais pequenos, com menos de 5 mm de diâmetro, devam ser manejados conservadoramente, exceto quando há história familiar positiva, tabagismo ou hipertensão arterial sistêmica associada. Bohman, Winn e LeRoux (2011) recomendam também que, em pacientes nos quais o tratamento e a história natural carregam riscos elevados, a conduta observacional deve ser a escolha. Quando a oclusão aneurismática não é recomendada, o estudo sugere controles regulares de neuroimagem a cada 6 meses, pois uma modificação no tamanho ou na morfologia do aneurisma pode vir a mudar a indicação do manejo.

Apesar das claras recomendações descritas na literatura neurocirúrgica, recente estudo revelou que, na prática clínica, a maioria dos neurocirurgiões não confia e não segue as diretrizes sugeridas e acaba por tomar as decisões terapêuticas baseados na sua experiência pessoal e na vontade dos pacientes (AKIYAMA *et al.*, 2010).

2.1.12 Clipagem microcirúrgica direta

Quando se opta pela terapêutica, há duas metas principais a serem atingidas: oclusão completa e permanente do aneurisma e preservação ou restauro das funções neurológicas do paciente (BOHMAN, WINN e LeROUX, 2011). Clipagem microcirúrgica direta tem sido o tratamento mais estabelecido historicamente (FRAZER *et al.*, 2007; KOMOTAR, MOCCO e SOLOMON, 2008). A primeira cirurgia aberta para um aneurisma intracraniano foi efetuada por Norman Dott em 1931, em que foi realizado um envolvimento (*wrapping*) de um aneurisma roto (DOTT, 1933). Em 1937, Walter Dandy realizou a primeira cirurgia para clipagem de um aneurisma, no qual aplicou um clipe de prata, desenvolvido por Harvey Cushing, no colo de um aneurisma da artéria carótida interna-comunicante posterior em um paciente com paralisia dolorosa do nervo oculomotor (Figura 3).



Fonte: DANDY, 1938

Fig. 3 - Desenho original da primeira clipagem cirúrgica aneurismática realizada por Walter Dandy

As técnicas cirúrgicas para o reparo dos aneurismas intracranianos foram aprimoradas significativamente desde então, principalmente com a introdução de microscopia cirúrgica, de técnicas microcirúrgicas avançadas, da coagulação bipolar, além da ampla variedade de cliques desenvolvidos especificamente para os aneurismas intracranianos.

Atualmente, a microcirurgia para clipagem da maioria dos aneurismas intracranianos traz alto índice de oclusão completa e permanente com baixo risco relacionado diretamente ao procedimento (BOHMAN, WINN e LeROUX, 2011). Diversas séries cirúrgicas envolvendo aneurismas não rotos reportaram índices de obliteração completa entre 90% e 95% nos estudos angiográficos (THORNTON *et al.*, 2000; AKYÜZ *et al.*, 2004). Em estudo inédito, el-Beltagy *et al.* (2010) observaram incidência de 0,02% ao ano de recidiva aneurismática após clipagem microcirúrgica, sendo que a média de tempo de acompanhamento para a recorrência foi de 13,3 anos. Em outro estudo, Tsutsumi *et al.* (2001) acompanharam

angiograficamente 115 pacientes por cerca de 9 anos após seus aneurismas intracranianos não rotos terem sido tratados por clipagem microcirúrgica e verificaram que apenas 1 paciente sofreu hemorragia subaracnóidea devido a recrescimento do aneurisma original (0,8% em 9 anos ou 0,01% ao ano). Em estudo similar, com média de 4,4 anos de acompanhamento angiográfico, David *et al.* (1999) relataram índice de recrescimento anual de 0,58% para pacientes com aneurismas clipados completamente. Apesar de existirem poucas publicações com estudo angiográfico tardio acerca da efetividade da clipagem microcirúrgica em aneurismas não rotos, é sugerido que o índice de obliteração completa é muito alto e que essa oclusão, embora possa não ser perfeita, parece ser protetiva (BOHMAN, WINN e LeROUX, 2011).

2.1.13 Tratamento endovascular

Aprovado em 1991 pela FDA americana (*U.S. Food and Drug Administration*), o tratamento endovascular dos aneurismas intracranianos vem sendo adotado nas últimas décadas como uma via alternativa com vantagem potencial de evitar-se cirurgia intracraniana invasiva (JOHNSTON *et al.*, 2002; MOLYNEUX *et al.*, 2005; FRAZER *et al.*, 2007; SEIBERT *et al.*, 2011). Segundo Schievink (1997), o objetivo geral da técnica endovascular é ocluir o saco aneurismático com a inserção de molas metálicas no lúmen da lesão, gerando um processo de eletrotrombose.

Tem sido demonstrado que o tratamento endovascular para aneurismas intracranianos parece trazer baixos riscos para os pacientes, no entanto existem muitos questionamentos acerca da sua eficácia a longo prazo (KEEDY, 2006; GAUVRIT *et al.*, 2008; BOHMAN, WINN e LeROUX, 2011; SEIBERT *et al.*, 2011). Sabe-se que muitos fatores afetam os índices de obliteração, entretanto o mais importante é a relação colo-fundo do aneurisma: aneurismas com colos largos têm tendência a apresentar índices menores de oclusão total com o tratamento endovascular (FERNANDEZ ZUBILLAGA *et al.*, 1994; McDOUGALL *et al.*, 1996). Em 2002, Ng *et al.* relataram que, em sua série de 30 aneurismas intracranianos embolizados, 23% dos casos apresentaram recanalização na angiografia de controle 1 ano após o procedimento. Em 2003, Raymond *et al.* verificaram índice de 33,6% de recanalização em 383 aneurismas embolizados na angiografia de controle após

12,3 meses do procedimento endovascular. No mesmo ano, Murayama *et al.* publicaram estudo baseado em seus 11 anos de experiência em terapia endovascular. Os autores, após análise angiográfica com 6 e 12 meses de seguimento, reportaram índice geral de recanalização de 20,9% nos aneurismas embolizados. Nos aneurismas pequenos (4 – 10 mm), a recanalização foi de 5,1% para aneurismas com colo pequeno (< 4 mm) e de 20% para aneurismas de colo grande (> 4 mm). Nos aneurismas grandes (11 – 25 mm) e nos gigantes (> 25 mm), os índices de recanalização foram 35% e 59,1% respectivamente. Recentemente, Ferns *et al.* (2009) publicaram uma revisão de 46 trabalhos envolvendo 8.161 aneurismas embolizados. O estudo demonstrou índice de 91% de oclusão inicial adequada, porém recanalização foi diagnosticada em 21% dos aneurismas, sendo que 10% deles necessitaram reintervenção. Esses estudos confirmam que a eficácia a longo prazo do tratamento endovascular dos aneurismas intracranianos é muito inferior à da clipagem microcirúrgica direta.

2.1.14 Morbimortalidade da intervenção

Tradicionalmente, assim como a eficácia, a segurança dos métodos de tratamento dos aneurismas intracranianos tem sido complementarmente avaliada comparando-se os resultados de morbidade e mortalidade de diferentes séries cirúrgicas (SPETZGER e GILSBACH, 1994; BYRNE *et al.*, 1999; MOLYNEUX *et al.*, 2005). Embora a morbimortalidade das intervenções terapêuticas para os aneurismas intracranianos não rotos dependa claramente do próprio neurocirurgião e dos centros hospitalares envolvidos, muitos estudos têm evidenciado resultados interessantes. Enquanto não há consenso determinantemente estabelecido, existe sensata consonância de que a maioria desses aneurismas pode ser tratada com aceitáveis taxas de morbidade e mortalidade (RAAYMAKERS *et al.*, 1998; HILLIS *et al.*, 2000; TOWGOOD *et al.*, 2004; OTAWARA *et al.*, 2005; KOMOTAR, MOCCO e SOLOMON, 2008).

Uma análise sistemática da literatura neurocirúrgica revela estudos historicamente relevantes para avaliação dos índices de morbidade e mortalidade. Diversos autores reportaram índices gerais de morbidade da clipagem neurocirúrgica para aneurismas intracranianos não rotos variando entre 0,6% e 25%, dependendo

basicamente do tamanho e da topografia das lesões. Em relação à mortalidade, os índices variaram entre 0% e 3,8% (WIRTH *et al.* 1983; HADEISHI, YASUI e SUZUKI, 1991; DICKEY *et al.*, 1994; SOLOMON, FINK e PILE-SPELLMAN, 1994; DERUTY *et al.*, 1996; ISUIA, 1998; ISUIA, 2003; OGILVY e CARTER, 2003; MOROI *et al.*, 2005; ALSHEKHLIEE *et al.*, 2010; JANG *et al.*, 2011).

Estudos relacionados à morbidade e à mortalidade do tratamento endovascular dos aneurismas intracranianos não rotos são mais raros. Em 2003, a segunda parte do ISUIA reportou dados de 451 pacientes submetidos a tratamento endovascular e registrou morbimortalidade geral de 9,8%. No mesmo ano, Murayama *et al.* relataram morbimortalidade de 5,3% para os aneurismas sem história de hemorragia cerebral. Em 2004, Henkes *et al.* publicaram uma revisão retrospectiva de 1.811 pacientes tratados por via endovascular para aneurismas intracranianos e reportaram morbimortalidade combinada de 6,8%. Em 2008, Standhardt *et al.* relataram resultados retrospectivos de 173 pacientes com aneurismas não rotos tratados por método endovascular e verificaram morbidade geral de 3,5% e mortalidade de 0,5%. Recentemente, Alshekhlee *et al.* (2010) reportaram dados de uma coorte de 3.498 pacientes com diagnóstico de aneurismas não rotos submetidos ao tratamento endovascular. Os autores relataram morbidade de 3,12% e mortalidade de 0,57%. Esses estudos realmente confirmam o baixo risco relacionado ao tratamento endovascular dos aneurismas intracranianos.

A revisão da literatura revela resultados expressivos sobre os índices de morbidade e mortalidade associados às diferentes modalidades de tratamento dos aneurismas intracranianos não rotos. Com o advento de melhorias na tecnologia médica e nas técnicas operatórias, é presumível que exista uma tendência de diminuição progressiva desses índices. No entanto, algumas formas de morbidade recentemente reportadas merecem uma maior atenção, como, por exemplo, as alterações neuropsicológicas ou cognitivas referidas após o tratamento microcirúrgico dos aneurismas intracranianos não rotos.

2.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Neuropsicologia pode ser definida como “a ciência da organização cerebral dos processos mentais humanos”, que tem como objetivo específico e peculiar

investigar o papel dos sistemas cerebrais individuais nas formas complexas de atividades mentais (LURIA, 1981). No estudo dos processos mentais ditos cognitivos, pressupõe-se nas palavras de Neisser citado por Kandel, Schwartz e Jessel (1997), que:

(...) tudo aquilo que sabemos acerca da realidade foi medido não apenas pelos órgãos dos sentidos, mas por sistemas complexos que interpretam e reinterpretam as informações sensoriais... o termo cognição se refere a todos os processos pelos quais a entrada sensorial é transformada, reduzida, elaborada, armazenada, recuperada e utilizada.

Ao lado dos avanços conquistados pela neurocirurgia, pela neurofisiologia e por técnicas de diagnóstico por neuroimagem, a neuropsicologia vem clarificar a enigmática relação existente entre funcionamento cerebral e funções corticais superiores (como memória, linguagem, funções executivas, atenção, percepção, entre outras), considerando tanto as variáveis biológicas quanto as socioculturais e psicológicas como constituintes do ser humano.

Para isso utiliza-se um conjunto de testes e escalas, além da observação qualitativa do comportamento. A bateria de testes envolve os diferentes domínios cognitivos como: atenção, linguagem (compreensão, expressão, leitura e escrita), memória (verbal e visual), funções executivas (capacidade de planejamento, de raciocínio lógico, de abstração, entre outras), habilidades visoespaciais de destreza visomotora, praxias, gnosias (COSTA *et al.*, 2004). A importância desses instrumentos reside, principalmente, na prevenção e detecção precoce de disfunções cognitivas e do comportamento resultante de lesões, doenças ou desenvolvimento anormal do cérebro, indicando de forma minuciosa o ritmo e a qualidade do processo e possibilitando um “mapeamento” qualitativo e quantitativo das áreas cerebrais e suas interligações (sistema funcional), visando a intervenções terapêuticas precoces e precisas (LURIA, 1981).

Ardila e Ostrosky-Sólis (1996) apontam que a neuropsicologia tem três objetivos principais: um objetivo fundamental, com o estudo das relações entre a organização do sistema nervoso e o processo psicológico; um objetivo clínico, com o desenvolvimento e a aplicação de procedimentos de diagnóstico neuropsicológico; e por último um objetivo aplicado, com a aplicação e criação de procedimentos de reabilitação em caso de alteração cerebral. Nitrini, Caramelli e Mansur (1996) apresentam a neuropsicologia como o campo de conhecimento que trata da relação

entre cognição, comportamento e atividade do sistema nervoso em condições normais e patológicas, por meio do estudo de redes neuronais, utilizando-se de conhecimentos de anatomia, fisiologia, psicologia, psiquiatria e neurologia, dentre outras áreas. Lundy-Ekman (2004) define a neuropsicologia como a busca para compreender o sistema nervoso em suas diversas manifestações, incluindo seu desenvolvimento, as relações químicas, estruturais e funcionais, e as patologias manifestas nesse sistema.

Para Lezak (1995), os procedimentos de avaliação neuropsicológica são usados basicamente para três propósitos: o diagnóstico, a provisão de informação importante para o cuidado do paciente e a pesquisa. A avaliação neuropsicológica pode ser considerada um método de definição da integridade funcional do encéfalo por meio da observação do comportamento em condições normatizadas, sendo a avaliação cognitiva parte do exame neuropsicológico (DEAN e WOODCOCK, 2008). A avaliação neuropsicológica consiste no levantamento dos processos mentais que estão comprometidos, em que nível, e quais estão intactos. Podem ser usados entrevistas, questionários e testes que permitam obter desempenhos relativamente precisos (LEZAK, 1995).

2.2.1 Funções cognitivas e clipagem microcirúrgica direta no aneurisma intracraniano não roto

Recentemente, alguns estudos sugeriram que declínio cognitivo poderia representar uma forma subdiagnosticada de morbidade cirúrgica relacionada à microcirurgia para clipagem de aneurisma intracraniano não roto. A primeira referência literal à análise cognitiva após tratamento de aneurisma intracraniano não roto foi o estudo ISUIA publicado em 1998. Os autores reportaram que, em um grupo de 798 pacientes submetidos à craniotomia, 93 (11,6%) apresentavam alteração cognitiva em avaliação realizada 30 dias após o procedimento, sendo que 69 pacientes (8,7%) mantiveram o dano cognitivo na análise realizada 1 ano após a intervenção. Nesse estudo, entretanto, a avaliação das funções cognitivas foi apenas realizada com o Miniexame do Estado Mental e com entrevista telefônica e não houve avaliação cognitiva basal apropriada.

A partir da publicação dessa primeira parte do ISUIA (1998), a morbidade relacionada à clipagem microcirúrgica tornou-se um tema mais em destaque devido à associação dessa modalidade de tratamento com alterações das funções cognitivas. Nos anos subsequentes, novos estudos com distintas metodologias envolvendo tratamento microcirúrgico dos aneurismas não rotos e cognição foram publicados e apresentaram resultados contraditórios. Enquanto para alguns autores a clipagem microcirúrgica não estaria associada à disfunção cognitiva (TUFFIASH, TAMARGO e HILLIS, 2003; OTAWARA *et al.*, 2005; KUBO *et al.*, 2010; PEREIRA-FILHO *et al.*, 2010), para outros havia nítido declínio nos testes neuropsicológicos posteriormente a esse tipo de intervenção (FUKUNAGA *et al.*, 1999; HILLIS *et al.*, 2000; ISUIA, 2003; OHUE *et al.*, 2003; HAUG *et al.*, 2009).

Como pode-se observar, a revisão da literatura sobre clipagem microcirúrgica de aneurismas intracranianos não rotos e cognição mostra que o tema é realmente controverso, não existindo consenso entre as publicações disponíveis até o presente momento.

Cabe ressaltar, ainda, que nenhum estudo clínico na literatura mundial apresentou análise das funções comportamentais ou avaliação das funções cognitivas com prazo superior a 12 meses de pós-operatório em pacientes com diagnóstico de aneurisma intracraniano incidental não roto submetidos à intervenção microcirúrgica. O presente estudo visa contribuir para a ampliação de conhecimentos sobre esses tópicos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto do tratamento microcirúrgico nas funções cognitivas e comportamentais em pacientes com aneurismas intracranianos incidentais não rotos de circulação cerebral anterior.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Associar as características clínicas e demográficas específicas da amostra estudada com os dados cognitivos e comportamentais após a intervenção terapêutica.

2) Associar os fatores característicos próprios dos aneurismas, como topografia arterial, multiplicidade e tamanho com os resultados cognitivos e comportamentais.

3) Associar o tipo de abordagem neurocirúrgica (pterional direita ou esquerda) com os aspectos cognitivos e comportamentais.

4) Associar o fator ruptura aneurismática intraoperatória, quando ocorrida, com os resultados cognitivos e comportamentais.

5) Analisar os resultados cirúrgicos gerais do tratamento para aneurisma intracraniano não roto, com especial atenção à taxa de exclusão do aneurisma, aos índices de morbidade e mortalidade geral e à Escala de Evolução de Glasgow (*Glasgow Outcome Scale*).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Ensaio clínico não randomizado com controle intragrupo.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população foi constituída por pacientes com diagnóstico incidental de aneurisma intracraniano não roto de circulação cerebral arterial anterior.

A amostra foi composta de pacientes com diagnóstico incidental de aneurisma intracraniano não roto de circulação cerebral arterial anterior e que apresentaram critérios para tratamento neurocirúrgico. Tais pacientes, de ambos os gêneros, encontravam-se em atendimento no período de julho de 2005 a janeiro de 2009 no Serviço de Neurocirurgia do Hospital São José do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Nesse período, foram tratados cirurgicamente 62 pacientes, dos quais 40 foram selecionados para este estudo, por terem preenchido os critérios de inclusão (Tabela 1).

Tabela 1 - Número total de pacientes tratados e porcentagem de inclusão no estudo

Total de pacientes tratados	62 (100%)
Inclusão no estudo	40 (64,5%)
Exclusão do estudo	22 (35,5%)

Fonte: Elaborado pelo autor

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a inclusão na pesquisa, os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios:

- 1) diagnóstico de aneurisma intracraniano sacular incidental não roto de circulação arterial cerebral anterior com tamanho mínimo de 3 mm;
- 2) idade entre 21 e 70 anos;
- 3) assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, concordando em participar do estudo e de seus procedimentos (Anexo I).

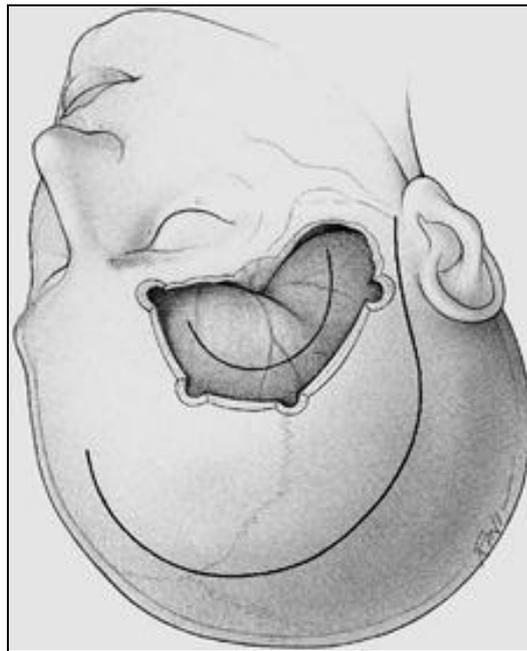
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

- 1) pacientes com *deficit* intelectual prévio: QI (quociente de inteligência) estimado abaixo de 80;
- 2) história médica progressiva de hemorragia cerebral de qualquer natureza, doença cerebrovascular oclusiva, traumatismo craniocéfálico, doença psiquiátrica ou uso de fármacos psicoativos;
- 3) aneurisma intracraniano sintomático;
- 4) pacientes cuja alfabetização não fosse na língua portuguesa.

4.5 PROCEDIMENTO TERAPÊUTICO: CLIPAGEM MICROCIRÚRGICA DIRETA

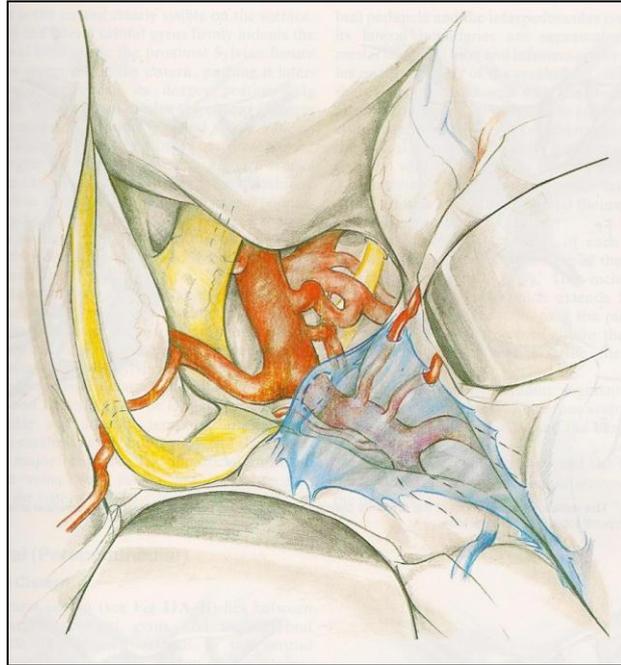
Os procedimentos neurocirúrgicos consistiram de abordagem neurocirúrgica clássica para clipagem de aneurismas da circulação cerebral anterior: craniotomia frontoesfenotemporal (pterional) direita ou esquerda (Figura 4).



Fonte: Adaptado de YASARGIL, 1984

Fig. 4 - Craniotomia pterional direita

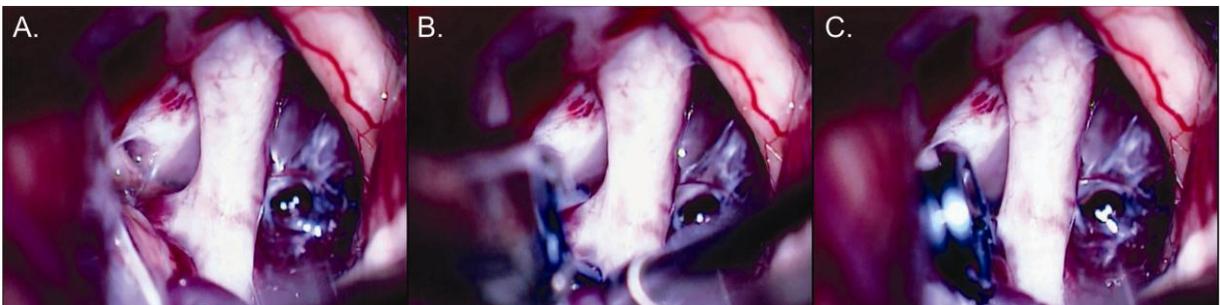
Após a durotomia, as cisternas liquóricas eram amplamente exploradas com utilização de microscópio neurocirúrgico (Zeiss NC4[®]) e uso intermitente de retratores espatulares nos lobos frontal e temporal (Figura 5).



Fonte: YASARGIL, 1984

Fig. 5 - Abordagem pterional direita: desenho da disseção microcirúrgica de cisternas líquóricas com uso de retratores espatulares

Através de técnicas microcirúrgicas padronizadas, os vasos do polígono de Willis eram dissecados nas cisternas aracnóideas e, após precisa identificação, o aneurisma era excluído da circulação com a colocação de clipe(s) (Vicca[®]) de titânio ou cobalto (Figura 6).



Fonte: PEREIRA-FILHO *et al.*, 2010

Fig. 6 - Técnica microcirúrgica: clipagem do aneurisma intracraniano (A,B,C)

Todos os pacientes receberam medicações endovenosas padronizadas para o preparo cirúrgico (antibiótico profilático pré-operatório: cefazolina 2 g, fenitoína 20 mg/kg, dexametasona 10 mg) e neuroanestesia (midazolam: 15 mg, fentanil: 5 – 10 µg/kg, pancurônio: 100 µg/kg, isoflurano: 1,5%). Todas as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe neurocirúrgica.

4.6 AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTAIS

4.6.1 Instrumentos de coleta de dados

Miniexame do Estado Mental (MEEM)

Entre os testes de rastreio cognitivo global, o mais difundido e de maior validade é o Miniexame do Estado Mental (FOLSTEIN, FOLSTEIN e McHUGT, 1975). O teste é composto por diversas questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar componentes da função cognitiva, como orientação temporoespacial (5 pontos cada), retenção ou registro de dados (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de zero a trinta pontos. A escala é simples de usar e pode ser facilmente aplicada em cerca de dez minutos. O MEEM foi validado para o Brasil por Bertolucci *et al.* em 1994 (Anexo II). Houve necessidade de adaptação de alguns subtestes para aplicação neste país. Participaram do estudo 530 sujeitos, a maioria deles com idade inferior a 60 anos. Os autores propuseram a utilização de pontos de corte de 13 para analfabetos, de 18 para escolaridade baixa e média e de 26 para escolaridade alta.

Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler (*Wechsler Adult Intelligence Scale – III, WAIS-III*)

O WAIS-III consiste na terceira edição da Escala de David Wechsler (WECHSLER, 1997) para avaliar a inteligência de adultos. É um instrumento clínico, de aplicação individual, composto de vários subtestes, cada um medindo um aspecto diferente da inteligência. O desempenho dos adultos nos subtestes é resumido em três medidas compostas: QI verbal, QI de Execução e QI Total, que oferecem estimativas das capacidades intelectuais do indivíduo.

No presente estudo, foi avaliado o QI estimado, que consiste na aplicação dos subtestes cubos e vocabulário do WAIS III (Anexos III e IV), visando excluir retardo mental e avaliar o nível geral de funcionamento intelectual dos indivíduos (WECHSLER, 1997). O subteste cubos avalia a capacidade de análise, síntese e planejamento de coordenadas visoespaciais, e o subteste vocabulário objetiva verificar as habilidades mentais gerais. Em 1998, Nascimento publicou a adaptação do WAIS III para uso no contexto brasileiro.

Escala de Memória de Wechsler (*Wechsler Memory Scale – III, WMS-III*)

O WMS-III (WECHSLER, 1997) é uma bateria de testes de memória, constituída por testes que avaliam a memória verbal, denominada memória lógica, e a memória visual, denominada reprodução visual. Sua versão para língua portuguesa foi publicada em 2008 (Anexo V).

Nos testes de memória lógica I e II, é possível avaliar a habilidade de reter o conteúdo de duas histórias que são apresentadas oralmente. Cada história é lida separadamente, de forma pausada, seguida de evocação imediata pelo sujeito, que deve reproduzir o texto o mais fielmente possível (forma I, memória imediata). Solicita-se nova evocação das mesmas histórias após 30 minutos (forma II, memória tardia). No teste que avalia memória visual (reprodução visual), pode-se mensurar a capacidade de retenção do material visual sob a forma de cinco cartões com desenhos geométricos impressos. Apresenta-se um cartão de cada vez, por 10 segundos, para que o sujeito o reproduza em seguida (forma I, memória de curto prazo) e depois de 30 minutos (forma II, memória de longo prazo).

Teste de Nomeação de Boston (*Boston Naming Test, BNT*)

O Teste de Nomeação de Boston (KAPLAN, GOODGLASS e WEINTRAUB, 1983) avalia a capacidade de nomear figuras de objetos através de respostas espontâneas e compõe-se de 60 itens desenhados em preto e branco, graduados segundo critério de dificuldades para a população. O teste permite identificar se existem alterações da linguagem, como disnomias, anomias e parafasias. A primeira referência do teste para uso no Brasil foi de Mansur *et al.* (2006). Em 2010, Miotto *et al.* publicou a versão adaptada do teste para a língua portuguesa (Anexo VI).

Teste Stroop

O Teste Stroop (STROOP, 1937) avalia a capacidade do paciente em inibir interferências, respostas impulsivas frente a estímulos competitivos e comportamentos automáticos em função de uma instrução específica (contexto específico). O teste é constituído por três cartões, sendo que no último o paciente deve dizer o nome da cor em que a palavra está escrita. A palavra “vermelho”, por exemplo, estará escrita com tinta de cor “verde” e o paciente deverá inibir a tendência natural de ler a palavra “vermelho” (que está escrita) e, em vez disto, deverá dizer “verde”, que é a cor da “tinta” com a qual a palavra vermelho está escrita. A adaptação brasileira do teste foi publicada em 2007 por Tosi, Rossetti e Rabelo (Anexo VII).

Teste de Fluência Verbal Semântica

O Teste de Fluência Verbal Semântica (BRUCKI *et al.*, 1997; TOMBAUGH, KOZAK e REES, 1999), avalia a capacidade do indivíduo de gerar o maior número de palavras dentro de uma categoria específica (no caso, nomes de animais) durante um tempo limite de 60 segundos. Nesse teste são avaliados aspectos da linguagem, memória operacional e funções executivas (Anexo VIII).

Escala de Personalidade Frontal (*Frontal Systems Behavior Scale, FrSBe*)

O teste FrSBe (GRACE e MALLOY, 2001), antigamente conhecido como Escala de Personalidade Frontal, é um instrumento desenvolvido para avaliar alterações de comportamento associados a danos aos lobos e sistemas frontais do cérebro. Recentes estudos têm demonstrado que muitos indivíduos com disfunção nos lobos frontais são capazes de uma performance normal nos testes neuropsicológicos tradicionais. Entretanto, seu comportamento em condições naturais pode ser alterado, resultando em um desempenho social e ocupacional não adequado. A proposta do FrSBe é identificar e quantificar esses problemas comportamentais.

O FrSBe consiste de um formulário com 46 questões. O teste pode ser aplicado diretamente ao paciente ou a um membro da família. As questões dos testes são divididas em três subáreas, de acordo com a síndrome comportamental frontal a ser avaliada: apatia (subescala A), desinibição (subescala D) e disfunção

executiva (subescala E). O teste é facilmente aplicável em cerca de 15 minutos e deve ser usado apenas em adultos (18 a 95 anos). Os escores parciais obtidos são convertidos em um escore total final de acordo com a faixa etária e a escolaridade dos pacientes. No Brasil, o teste foi traduzido e adaptado por Siviero *et al.* em 2003 (Anexo IX).

4.6.2 Aplicação dos instrumentos de coleta de dados

As avaliações das funções cognitivas e comportamentais foram realizadas por neuropsicóloga cegada com treinamento na Unidade de Neuropsicologia do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em três diferentes momentos: no período pré-cirúrgico, três meses após a intervenção e três anos após a intervenção.

As aplicações dos instrumentos deste estudo ocorreram em uma sala onde o examinando pudesse estar concentrado para a leitura. A estimativa de tempo de administração dos testes foi em torno de 2 a 3 horas. Os testes foram aplicados prospectivamente. Para o teste FrSBe, os dados referentes ao período pré-operatório foram coletados retrospectivamente na avaliação neuropsicológica tardia.

4.7 AVALIAÇÃO NEUROCIRÚRGICA COMPLEMENTAR

Foram avaliados ainda parâmetros comuns de epidemiologia e evolução: idade, gênero, cor, origem, nível de instrução, história médica pregressa, fatores de risco para doença cerebrovascular, história familiar de aneurisma, topografia e tamanho dos aneurismas, exames de neuroimagem, exclusão do aneurisma, complicações pós-operatórias, tempo de internação hospitalar, mortalidade geral e cumulativa. Além disso, foi ainda aplicada a Escala de Evolução de Glasgow (*Glasgow Outcome Scale, GOS* – Anexo X) de Jennett e Bond (1975) em três momentos: pós-operatório imediato, precoce (3 meses) e tardio (3 anos).

4.8 CÁLCULO AMOSTRAL

Utilizando-se o programa PEPI (*Programs for EPIdemiologists*, versão 4.0), para $\alpha = 0,05$, poder do teste de 80% e diferença entre médias de 0,8 DP, a amostra mínima foi calculada em 26 pacientes. No entanto, definiu-se como meta a inclusão de 40 pacientes, devido à possibilidade de perda durante o longo período do estudo.

4.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram consideradas como variáveis principais os resultados dos testes neuropsicológicos que avaliaram as funções cognitivas e comportamentais e como variáveis secundárias, as características demográficas da amostra, história médica pregressa, fatores de risco para doença cerebrovascular, história familiar, topografia e tamanho dos aneurismas, exames de neuroimagem, exclusão do aneurisma, tempo de internação hospitalar, morbimortalidade geral e os resultados da Escala de Evolução de Glasgow.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas por contagens e percentuais. A avaliação inicial da alteração dos valores dos escores dos testes cognitivos foi realizada por análise de variância de medidas repetidas seguida de teste de *post-hoc* de Bonferroni. Para comparar essas alterações entre grupos, determinados segundo variáveis classificadoras, foi utilizado o delta escore (valor final – valor inicial), sendo sua significância determinada pelo teste t de Student ou por análise de variância (ANOVA *oneway*), seguida de teste de *post-hoc* de Bonferroni. Adicionalmente, calculou-se a diferença de médias padronizada (E/S) com a finalidade de estimar a magnitude do efeito. Em todos os casos, os resultados foram considerados significativos quando $P \leq 0,05$. Os dados absolutos coletados foram tabulados em planilhas Excel (Anexo XI) e transportados para planilhas do programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* para *Windows*, versão 17.0, autorizada pela PUCRS.

5 ASPECTOS ÉTICOS

Aos pacientes foi apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido, explicando quanto aos objetivos e às implicações do estudo.

Todos os pacientes incluídos no estudo, após a aceitação, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, através do qual se dispuseram a participar da investigação e de seus procedimentos.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (Protocolo 1.040/05), Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Ofício 1.134/09 (Anexo XII).

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

O número final da amostra de pacientes do estudo foi de 40 (5 homens e 35 mulheres). A idade dos pacientes variou entre 23 e 70 anos. Características clínicas e demográficas complementares são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Aspectos clínicos e demográficos dos pacientes

Variáveis	Pacientes (n = 40)
Gênero	
Masculino	5 (12,5%)
Feminino	35 (87,5%)
Idade (média em anos)	23 – 70 (54,1)
Cor	
Branca	39 (97,5%)
Preta	1 (2,5%)
Escolaridade	
Ensino Fundamental	11 (27,5%)
Ensino Médio	12 (30,0%)
Ensino Superior	17 (42,5%)
Procedência	
Porto Alegre – RS	30 (75,0%)
Grande Porto Alegre – RS	5 (12,5%)
Interior do Estado do Rio Grande do Sul	4 (10,0%)
Outros Estados do Brasil	1 (2,5%)
Fatores de risco para aneurisma intracraniano	
Hipertensão arterial sistêmica	25 (62,5%)
Tabagismo	7 (17,5%)
Dislipidemia	4 (10,0%)
Doença dos rins policísticos	1 (2,5%)
História familiar de aneurisma intracraniano	
Presente	7 (17,5%)
Ausente	33 (82,5%)

Fonte: Elaborado pelo autor

Cerca de 80% dos pacientes tiveram diagnóstico incidental de aneurisma intracraniano não roto durante investigação neurológica para questões clínicas inespecíficas, como vertigem, migrânea, dor facial ou parestesia. Em 7 casos, o diagnóstico de aneurisma intracraniano foi firmado durante investigação imagética complementar, devido à história positiva para aneurismas familiares. Todos eles eram assintomáticos.

Em 87,5% dos pacientes, os aneurismas foram lesões únicas. Multiplicidade ocorreu em 5 casos (4 mulheres, 1 homem). Hipertensão arterial sistêmica foi observada em 4 sujeitos. Nenhum paciente referiu tabagismo. Em 4 casos, observaram-se 2 aneurismas sincrônicos. Apenas 1 sujeito apresentou 3 aneurismas.

A Tabela 3 apresenta os dados referentes às características topográficas dos aneurismas intracranianos.

Tabela 3 - Características topográficas dos aneurismas intracranianos

Variáveis ⁺	Pacientes (n = 40)
Topografia dos aneurismas*	n
Aneurismas únicos	35
Artéria carótida interna E	10
Artéria carótida interna D	8
ACM D	8
ACM E	7
ACoA	2
Aneurismas múltiplos	5
ACM D + ACM D	2
ACoA + ACM D	1
Oft E + ACoP E	1
ACoA + ACoP E + ACM E	1

Fonte: Elaborado pelo autor

ACM: artéria cerebral média, ACoA: artéria comunicante anterior, Oft: topografia arterial carótida-oftálmica, ACoP: topografia arterial carótida-comunicante posterior, D: lado direito, E: lado esquerdo.

*Segundo Yasargil (1984), a topografia carótida interna inclui também os seguintes aneurismas: carótida-oftálmica, carótida-hipofisária superior, carótida-comunicante posterior e bifurcação carotídea.

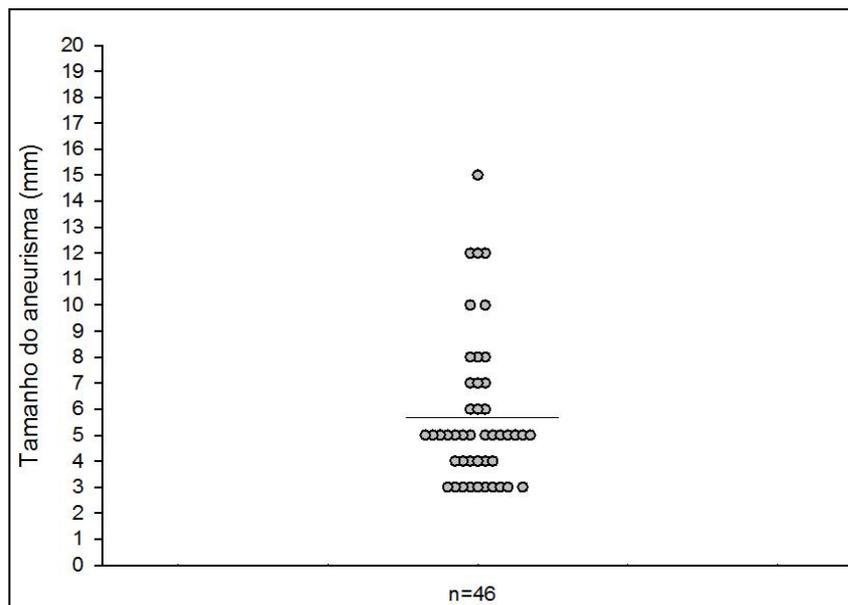
⁺ De acordo com a Terminologia Anatômica Internacional (2001)

Dos 13 aneurismas localizados na artéria carótida interna esquerda, a distribuição topográfica foi a seguinte: carótida-comunicante posterior (4), carótida-oftálmica (4), carótida-hipofisária superior (2), aneurisma da parede carotídea inferior (2) e aneurisma da bifurcação carotídea (1).

Na topografia da artéria carótida interna direita, a localização dos 8 aneurismas tratados foi: carótida-oftálmica (4), carótida-comunicante posterior (3) e carótida-hipofisária superior (1).

Na topografia do complexo comunicante anterior, foram tratados 4 aneurismas. Em dois casos, havia multiplicidade de lesões, conforme exposto na Tabela 3.

Em relação à distribuição por tamanho dos 46 aneurismas tratados cirurgicamente, houve variação entre 3 e 15 mm. Maiores detalhes são apresentados no Gráfico 1 e na Tabela 4.



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráf. 1 - Distribuição por tamanho dos aneurismas

Tabela 4 - Tamanho dos aneurismas intracranianos

Variáveis	n
Tamanho dos aneurismas	n = 46
< 5 mm	17 (37%)
5 – 10 mm	23 (50%)
≥ 10 mm	6 (13%)
Média em mm (desvio padrão)	5,67 (2,83)

Fonte: Elaborado pelo autor

O diagnóstico por imagem dos aneurismas foi sempre confirmado no pré-operatório através de angiotomografia, angiorressonância ou angiografia digital convencional. Uma combinação variada desses métodos foi utilizada na maioria dos casos. A Tabela 5 mostra com mais detalhes essas informações.

Tabela 5 - Diagnóstico por imagem dos aneurismas intracranianos

Variáveis	n
Diagnóstico por imagem	
Pré-operatório	40 pacientes
AngioTC	8 (20%)
CAT	8 (20%)
AngioTC e CAT	21 (52,5%)
AngioRM e CAT	2 (5%)
AngioTC, AngioRM e CAT	1 (2,5%)

Fonte: Elaborado pelo autor

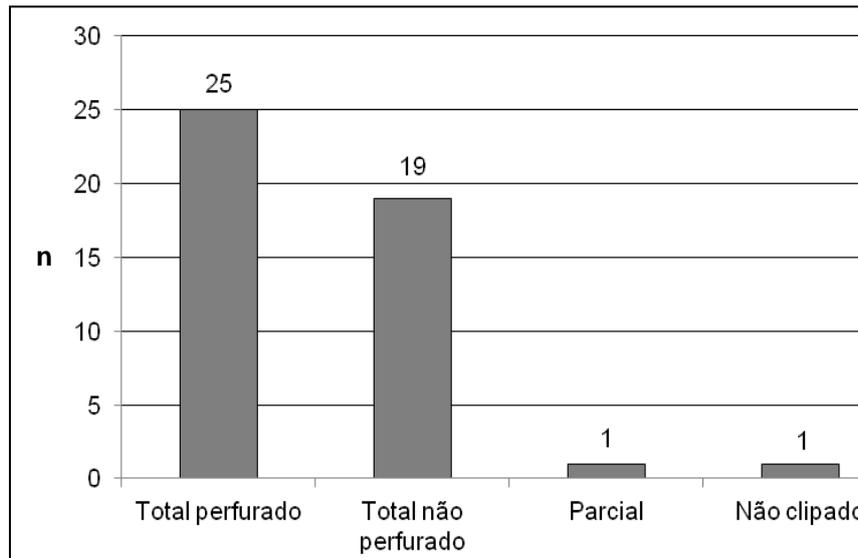
AngioTC: angiotomografia, AngioRM: angiorressonância,
CAT: angiografia digital convencional

6.2 RESULTADOS CIRÚRGICOS

Todos os pacientes foram submetidos a apenas uma cirurgia para o tratamento de seus respectivos aneurismas intracranianos. Nos casos de aneurismas únicos ($n = 35$), a abordagem neurocirúrgica foi a craniotomia pterional direita em 18 casos e pterional esquerda em 17. Nos aneurismas múltiplos ($n = 5$), 3 foram abordados por craniotomia pterional direita e 2 por pterional esquerda. Nos aneurismas únicos do complexo comunicante anterior, por opção pessoal dos cirurgiões, a abordagem foi realizada preferencialmente pelo lado do enchimento angiográfico do aneurisma.

Em relação à exclusão dos aneurismas da circulação, as lesões foram totalmente excluídas com a clipagem direta na quase totalidade dos casos (95%). Na maioria deles (60%), o aneurisma além de clipado foi também propositalmente perfurado, para fins de verificação de sua total eliminação.

Em apenas 1 caso de aneurisma da topografia carótida-oftálmica de 15 mm, não foi possível a exclusão total devido à calcificação da parede aneurismática. Optou-se então por clipagem parcial e revestimento do saco aneurismático com Teflon[®]. Essa técnica de revestimento do aneurisma também foi necessária em um caso de um pequeno aneurisma de 3 mm na topografia das artérias carótida interna-comunicante posterior, no qual não se conseguiu clipagem devido ao aspecto morfológico da lesão. O Gráfico 2 apresenta as formas de eliminação dos aneurismas com mais detalhes.

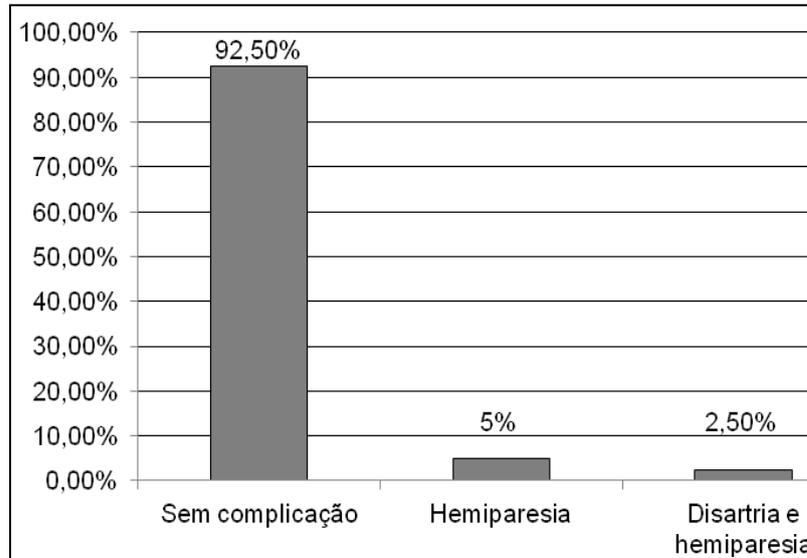


Fonte: Elaborado pelo autor

Gráf. 2 - Formas de exclusão dos aneurismas (n = 46)

Ruptura aneurismática intraoperatória ocorreu em apenas 1 paciente, o qual apresentava aneurisma de topografia carótida-oftálmica esquerda de 8 mm. A ruptura foi rapidamente resolvida com a clipagem direta do aneurisma, não gerando repercussão hemodinâmica. Não foi necessária a execução de manobras de clampeamento arterial temporário em nenhum dos 40 pacientes da amostra.

Complicações neurológicas pós-operatórias ocorreram em 3 casos (7,5%). Dois pacientes apresentaram hemiparesia esquerda, enquanto que um outro apresentou disartria e hemiparesia direita leve imediatamente após a cirurgia. A topografia e o tamanho dos aneurismas tratados nesses casos foram: artéria cerebral média direita de 5 mm, carótida-comunicante posterior direita de 5 mm e carótida-comunicante posterior esquerda de 4 mm. Na avaliação tardia, os pacientes apresentavam pouca melhora dos seus *deficits* motores. O Gráfico 3 mostra as complicações neurológicas com mais detalhamento.



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráf. 3 - Complicações neurológicas pós-operatórias

Complicações clínico-sistêmicas ocorreram em 2 casos (5%). Um paciente desenvolveu reação alérgica cutânea à fenitoína e outro apresentou infecção meningea no pós-operatório imediato. Ambos alcançaram plena recuperação. Não houve mortalidade cirúrgica no estudo.

O tempo de internação hospitalar variou entre 3 e 22 dias (média: 9,5 dias; DP: 3,98).

Para fins de controle radiológico da clipagem, 70% dos pacientes foram submetidos a angiotomografia ou a angiografia digital convencional no pós-operatório. Doze pacientes não realizaram exame de imagem após a cirurgia.

A Tabela 6 apresenta o controle radiológico dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 6 - Controle radiológico pós-operatório

Variáveis	Pacientes (n = 40)
Diagnóstico por imagem pós-operatório	
Presente	n = 28
AngioTC	16 (57%)
CAT	12 (43%)
Ausente	n = 12

Fonte: Elaborado pelo autor

AngioTC: angiotomografia. CAT: angiografia digital convencional

Na análise dos resultados da Escala de Evolução de Glasgow, 36 pacientes sempre alcançaram escore máximo de 5 nos períodos: pós-operatório imediato, precoce (3 meses) e tardio (3 anos). Quatro atingiram escore 4 (disfunção neurológica moderada, vida independente) no pós-operatório imediato, sendo que um deles recuperou totalmente as funções neurológicas no pós-operatório tardio.

Durante o longo tempo do estudo, houve perda de seguimento de 10 pacientes devido a diversos motivos, os quais estão relacionados na Tabela 7.

Tabela 7 - Perdas de seguimento de pacientes do estudo

Variáveis	Pacientes (n = 10)
Motivos das perdas de seguimento	n
Perda de contato	5
Desistência em participar do estudo	3
Doença nova incapacitante	1
Óbito (não relacionado ao aneurisma)	1

Fonte: Elaborado pelo autor

6.3 RESULTADOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS

A Tabela 8 apresenta os valores gerais para os testes cognitivos nos diferentes períodos de avaliação. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa na maioria dos testes. Apenas os subtestes memória lógica I e II do teste WMS III apresentaram $P < 0,05$, no entanto os resultados tardios foram superiores, resultando em magnitude de efeito positiva.

Tabela 8 - Valores para os testes de cognição

Variável	Pré-operatório n = 40	3 meses n = 40	3 anos n = 40*	P	E/S
MEEM	28,4 ± 1,4	28,5 ± 1,1	28,7 ± 0,9	0,421	0,25
QI	103,2 ± 11,7	103,2 ± 10,0	104,1 ± 9,4	0,585	0,08
Vocabulário	49,1 ± 9,5	48,4 ± 9,4	49,2 ± 9,3	0,555	0,01
Cubos	25,2 ± 7,0	25,1 ± 6,2	25,1 ± 6,0	0,992	-0,02
Memória Lógica I	25,8 ± 5,8 ^a	26,9 ± 7,3 ^{a,b}	28,6 ± 6,9 ^b	0,003	0,44
Memória Lógica II	22,6 ± 6,6 ^a	23,3 ± 7,4 ^a	25,4 ± 6,9 ^b	0,020	0,42
Memória Visual I	34,3 ± 3,8	35,0 ± 4,3	35,3 ± 3,4	0,117	0,28
Memória Visual II	31,2 ± 6,4	32,2 ± 6,3	32,6 ± 5,7	0,174	0,23
Teste Stroop	39,3 ± 13,7	40,8 ± 25,1	36,1 ± 10,2	0,280	-0,26
Teste de Fluência Verbal	17,7 ± 4,5	17,3 ± 4,5	17,3 ± 4,4	0,730	-0,09
Boston	59,1 ± 2,1	59,0 ± 2,5	58,4 ± 1,7	0,252	-0,37

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. P: significância estatística obtida em análise de variância de medidas repetidas. Letras-índice não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao procedimento de *post-hoc* de Bonferroni. [*]: Estimativa de dados faltantes por LOCF (última observação carregada adiante). E/S: magnitude de efeito da diferença padronizada das médias entre o momento pré-operatório e 3 anos. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

Na Tabela 9, são apresentados os dados referentes às médias e desvio padrão dos escores do teste FrSBe. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das subdivisões do teste. No FrSBe total, apesar do $P = 0,020$, nota-se que a magnitude de efeito foi pequena e positiva.

Tabela 9 - Valores para o teste FrSBe

Variável	Pré-operatório n = 30	3 anos n = 30	P	E/S
FrSBe Apatia	66,6 ± 11,2	69,0 ± 12,9	0,094	0,20
FrSBe Desinibição	57,3 ± 9,0	59,0 ± 9,3	0,282	0,19
FrSBe Disfunção Executiva	55,1 ± 5,9	56,3 ± 6,5	0,143	0,19
FrSBe Total	59,8 ± 7,6	62,2 ± 8,6	0,020	0,30

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. P: significância estatística obtida em análise de variância de medidas repetidas. E/S: magnitude de efeito da diferença padronizada das médias entre o momento pré-operatório e 3 anos. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

6.3.1 Impacto das variáveis clínicas e demográficas nas funções cognitivas e comportamentais

Em relação ao impacto do gênero no desempenho nos testes cognitivos, foram comparados os deltas escores de homens e mulheres. Como pode-se observar na Tabela 10, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na grande maioria dos testes.

O subtteste memória visual II do teste WMS III foi a única avaliação cognitiva que mostrou performance melhor nos pacientes masculinos ($P = 0,007$). Entretanto, os deltas escores para ambos os gêneros foram resultados positivos, exibindo melhor desempenho no pós-operatório tardio em relação aos resultados pré-operatórios basais. A magnitude de efeito para essas variáveis foi pequena (0,52).

Tabela 10 - Associação entre gênero e performance nos testes cognitivos

Variável	Homens n = 5	Mulheres n = 35	P
MEEM	0,4 ± 1,5	0,3 ± 1,9	0,898
QI	1,4 ± 7,6	0,8 ± 9,0	0,888
Vocabulário	3,4 ± 4,6	-0,4 ± 6,4	0,215
Cubos	-0,6 ± 6,1	0,0 ± 5,8	0,840
Memória Lógica I	6,4 ± 6,1	2,3 ± 5,4	0,132
Memória Lógica II	5,4 ± 6,5	2,4 ± 6,9	0,369
Memória Visual I	2,2 ± 1,6	0,8 ± 3,6	0,423
Memória Visual II	7,2 ± 5,8	0,6 ± 4,8	0,007
Teste Stroop	1,4 ± 6,6	-3,8 ± 10,5	0,289
Teste de Fluência Verbal	1,2 ± 1,9	-0,6 ± 4,0	0,334
Boston	0,2 ± 5,0	-0,7 ± 2,5	0,495

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

A Tabela 11 apresenta os deltas escores para o teste comportamental FrSBe, comparando-se também a performance entre homens e mulheres. Observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados.

Tabela 11 - Associação entre gênero e performance no teste FrSBe

Variável	Homens n = 4	Mulheres n = 26	P
FrSBe Apatia	1,7 ± 1,2	2,5 ± 8,2	0,852
FrSBe Desinibição	-1,5 ± 4,4	2,1 ± 8,9	0,427
FrSBe Disfunção Executiva	-1,7 ± 2,6	1,6 ± 4,4	0,150
FrSBe Total	1,2 ± 2,0	2,6 ± 5,7	0,646

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

Em relação ao impacto da idade no desempenho nos testes cognitivos, foram comparados os deltas escores dos idosos (idade igual ou acima de 60 anos) com os dos demais pacientes. Como pode ser visto na Tabela 12, não houve diferença estatisticamente significativa na maioria dos testes cognitivos.

No subteste memória visual I do teste WMS III, observa-se que, apesar do $P = 0,005$, o desempenho dos pacientes idosos na avaliação tardia foi superior aos resultados pré-operatórios basais, resultando em delta escore positivo. Já nos pacientes com idade inferior a 60 anos, nota-se um delta escore de zero, o que mostra desempenho tardio e basal muito similar. A magnitude de efeito para essas variáveis foi 0,44 (pequena).

Tabela 12 - Associação entre idade e performance nos testes cognitivos

Variável	Idade ≥ 60 n = 13	Idade < 60 n = 27	P
MEEM	0,4 ± 2,0	0,2 ± 1,7	0,704
QI	0,6 ± 8,3	1,0 ± 9,1	0,899
Vocabulário	0,9 ± 3,6	-0,3 ± 7,3	0,573
Cubos	-0,5 ± 4,7	0,1 ± 6,3	0,745
Memória Lógica I	3,4 ± 4,2	2,5 ± 6,2	0,638
Memória Lógica II	4,4 ± 5,3	2,0 ± 7,5	0,311
Memória Visual I	3,1 ± 3,2	0,0 ± 3,1	0,005
Memória Visual II	1,9 ± 7,7	1,1 ± 3,8	0,738
Teste Stroop	-7,0 ± 12,9	-1,3 ± 8,2	0,158
Teste de Fluência Verbal	-0,9 ± 4,5	-0,1 ± 3,6	0,564
Boston	-0,5 ± 4,0	-0,7 ± 2,3	0,870

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

A Tabela 13 expõe os dados da associação entre a idade e a performance no teste comportamental FrSBe. Pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no teste FrSBe total e nos subtestes FrSBe apatia e FrSBe disfunção executiva. No subteste FrSBe desinibição, a diferença entre os escores dos grupos apresentou significância estatística ($P = 0,013$), no entanto a magnitude de efeito da diferença padronizada dos deltas escores foi pequena (-0,49).

Tabela 13 - Associação entre idade e performance no teste FrSBe

Variável	Idade ≥ 60 n = 10	Idade < 60 n = 20	P
FrSBe Apatia	-0,8 \pm 4,6	4,0 \pm 8,4	0,104
FrSBe Desinibição	-3,6 \pm 4,4	4,3 \pm 8,8	0,013
FrSBe Disfunção Executiva	0,0 \pm 3,8	1,8 \pm 4,6	0,295
FrSBe Total	-0,2 \pm 3,7	3,7 \pm 5,6	0,057

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

Quando se compara a escolaridade com o desempenho nos testes cognitivos e comportamentais, observa-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - Associação entre escolaridade e performance no teste FrSBe

Variável	Ensino Fundamental n = 8	Ensino Médio n = 11	Ensino Superior n = 11	P
FrSBe Apatia	2,6 \pm 6,0	3,3 \pm 10,2	1,3 \pm 6,2	0,837
FrSBe Desinibição	-0,6 \pm 5,3	4,1 \pm 11,5	1,0 \pm 6,6	0,477
FrSBe Disfunção Executiva	-1,0 \pm 3,6	2,9 \pm 5,5	1,1 \pm 2,8	0,156
FrSBe Total	0,3 \pm 3,1	4,0 \pm 7,7	2,3 \pm 3,2	0,363

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

Tabela 15 - Associação entre escolaridade e performance nos testes cognitivos

Variável	Ensino			P
	Fundamental n = 11	Ensino Médio n = 12	Ensino Superior n = 17	
MEEM	0,5 ± 1,7	0,1 ± 1,8	0,2 ± 1,9	0,874
QI	1,5 ± 12,4	-0,1 ± 8,5	1,1 ± 6,2	0,886
Vocabulário	0,5 ± 9,7	-2,0 ± 5,3	1,2 ± 3,5	0,378
Cubos	-1,3 ± 7,1	-1,3 ± 6,1	1,5 ± 4,4	0,293
Memória Lógica I	1,1 ± 7,9	1,5 ± 4,0	4,9 ± 4,1	0,125
Memória Lógica II	0,6 ± 10,4	1,5 ± 5,6	5,0 ± 3,9	0,191
Memória Visual I	2,7 ± 3,9	-0,5 ± 3,0	1,0 ± 3,0	0,078
Memória Visual II	3,1 ± 7,1	-0,6 ± 4,2	1,7 ± 4,3	0,216
Teste Stroop	-1,3 ± 12,6	-2,9 ± 6,7	-4,5 ± 10,7	0,730
Teste de Fluência Verbal	-1,3 ± 5,2	-0,3 ± 2,9	0,1 ± 3,6	0,606
Boston	-0,1 ± 3,6	-1,6 ± 2,8	-0,3 ± 2,4	0,360

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

Em relação à associação entre os deltas escores dos testes cognitivos e a presença de fatores de risco para doença cerebrovascular (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, diabetes melito), não houve associação independente entre essas variáveis na grande maioria dos testes.

Entretanto, os deltas escores no subteste QI do teste WAIS III em pacientes hipertensos foi diferente em relação aos sem esse diagnóstico ($-1,4 \pm 8,4$ e $4,6 \pm 8,5$; $P = 0,032$).

Quando se compararam os deltas escores do teste comportamental FrSBe com a presença de fatores de risco para doença cerebrovascular (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, diabetes melito), evidenciou-se que não houve diferença com significância estatística entre a maior parte das variáveis.

No entanto, em pacientes hipertensos, o desempenho no subteste FrSBe apatia apresentou diferença estatisticamente significativa nos deltas escores em relação aos demais pacientes sem o diagnóstico ($-0,1 \pm 6,4$ e $6,8 \pm 7,9$; $P = 0,015$).

Quanto aos deltas escores dos tabagistas, quando comparados aos pacientes sem esse hábito, constatou-se diferença com significância estatística nos subtestes FrSBe disfunção executiva ($6,0 \pm 21,2$ e $0,4 \pm 3,0$; $P = 0,015$) e FrSBe total ($10,0 \pm 8,2$ e $1,2 \pm 3,8$; $P = 0,001$).

6.3.2 Impacto das variáveis cirúrgicas nas funções cognitivas e comportamentais

Em relação ao impacto da topografia dos aneurismas nos resultados cognitivos, a Tabela 16 apresenta os dados comparativos para os pacientes com aneurismas localizados no complexo comunicante anterior em relação às demais topografias. Verifica-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis apresentadas.

Tabela 16 - Associação entre topografia do aneurisma e performance cognitiva

Variável	ACoA n = 4	Não ACoA n = 36	P
MEEM	-0,2 ± 1,7	0,3 ± 1,8	0,520
QI	3,5 ± 4,3	0,5 ± 9,1	0,497
Vocabulário	2,0 ± 1,1	-0,1 ± 6,6	0,441
Cubos	1,0 ± 1,6	-0,2 ± 6,0	0,751
Memória Lógica I	5,0 ± 3,6	2,6 ± 5,7	0,258
Memória Lógica II	4,5 ± 2,6	2,5 ± 7,2	0,587
Memória Visual I	0,2 ± 2,6	1,1 ± 3,5	0,496
Memória Visual II	1,7 ± 4,9	1,3 ± 5,4	0,910
Teste Stroop	-12,7 ± 12,1	-2,1 ± 9,5	0,086
Teste de Fluência Verbal	0,0 ± 4,3	-0,4 ± 3,9	0,751
Boston	0,5 ± 1,0	-0,7 ± 3,0	0,194

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. ACoA: aneurisma de artéria comunicante anterior. Não ACoA: demais topografias. P: significância estatística obtida em análise de variância. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

Para o teste comportamental FrSBe, a Tabela 17 apresenta os dados de comparação entre o desempenho dos pacientes com aneurismas do complexo comunicante anterior com os dos pacientes com aneurismas nas demais topografias. Não houve diferença com significância estatística entre as variáveis analisadas.

Tabela 17 - Associação entre topografia do aneurisma e desempenho no teste FrSBe

Variável	ACoA n = 3	Não ACoA n = 27	P
FrSBe Apatia	-1,0 ± 3,6	2,8 ± 7,9	0,332
FrSBe Desinibição	2,6 ± 5,0	1,5 ± 8,8	0,600
FrSBe Disfunção Executiva	-0,3 ± 2,3	1,3 ± 4,5	0,484
FrSBe Total	0,6 ± 1,5	2,6 ± 5,6	0,383

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. ACoA: aneurisma de artéria comunicante anterior. Não ACoA: demais topografias. P: significância estatística obtida em análise de variância. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

Em relação às demais topografias de aneurismas analisadas individualmente, tais como artéria carótida interna direita (carótida-oftálmica, carótida-comunicante posterior e carótida-hipofisária superior), artéria carótida interna esquerda (carótida-oftálmica, carótida-comunicante posterior, carótida-hipofisária superior, parede inferior da carótida e bifurcação carotídea), artéria cerebral média direita e artéria cerebral média esquerda, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na maioria das variáveis, quando se comparou o desempenho nos testes cognitivos antes e após a intervenção neurocirúrgica.

No subteste memória lógica II do teste WMS III, encontrou-se diferença com significância estatística entre os deltas escores para os aneurismas de artéria carótida interna esquerda, quando comparados aos de artéria cerebral média esquerda (P = 0,020). No entanto, a magnitude de efeito da diferença padronizada dos deltas escores foi de pequena (-0,53). Essas informações são apresentadas na Tabela 18.

Tabela 18 - Associação entre topografia do aneurisma e desempenho cognitivo

Variável	Carótida D n = 8	Carótida E n = 11	ACM D n = 11	ACM E n = 8	P
MEEM	0,0 ± 1,4	0,2 ± 1,7	0,6 ± 2,4	0,5 ± 1,7	0,899
QI	1,1 ± 7,3	-0,7 ± 12,5	0,7 ± 4,1	2,6 ± 10,8	0,892
Vocabulário	0,2 ± 5,5	-2,2 ± 9,7	1,1 ± 2,7	5,2 ± 1,8	0,468
Cubos	-0,2 ± 5,6	0,1 ± 8,2	0,7 ± 3,8	-1,3 ± 5,8	0,905
Memória Lógica I	5,2 ± 6,3	-0,2 ± 6,9	2,1 ± 4,3	4,6 ± 2,2	0,124
Memória Lógica II	6,0 ± 5,2 ^{a,b}	-1,9 ± 8,6 ^a	1,9 ± 5,5 ^{a,b}	6,6 ± 4,2 ^b	0,020
Memória Visual I	1,1 ± 4,4	1,1 ± 3,3	0,2 ± 2,6	1,6 ± 4,1	0,867
Memória Visual II	-0,1 ± 3,4	0,6 ± 3,8	1,3 ± 4,4	4,6 ± 8,9	0,310
Teste Stroop	-3,5 ± 6,3	0,5 ± 11,0	-5,4 ± 10,0	-2,2 ± 9,8	0,541
Teste de Fluência Verbal	-0,2 ± 2,7	-1,4 ± 5,6	0,4 ± 2,1	0,1 ± 4,1	0,703
Boston	-0,8 ± 2,3	-1,2 ± 2,9	-1,3 ± 1,9	1,0 ± 4,3	0,318

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. Letras-índice não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao procedimento de *post-hoc* de Bonferroni. Carótida: artéria carótida interna. ACM: artéria cerebral média. D: lado direito. E: lado esquerdo. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

A Tabela 19 contém os dados de análise de variância para o teste comportamental FrSBe, comparando-se o desempenho pré-operatório basal com o pós-operatório tardio nos pacientes com aneurismas em diferentes topografias. Observa-se que não houve diferença com significância estatística entre as variáveis analisadas.

Tabela 19 - Associação entre topografia do aneurisma e performance no teste FrSBe

Variável	Carótida D	Carótida E	ACM D	ACM E	P
	n = 8	n = 11	n = 11	n = 8	
FrSBe Apatia	6,2 ± 11,6	7,1 ± 6,4	0,6 ± 6,4	-1,2 ± 4,6	0,105
FrSBe Desinibição	2,8 ± 5,0	1,1 ± 5,2	0,8 ± 6,1	3,2 ± 15,4	0,937
FrSBe Disfunção Executiva	1,8 ± 4,6	1,5 ± 3,7	0,9 ± 2,1	0,8 ± 7,4	0,976
FrSBe Total	4,0 ± 6,2	3,7 ± 3,8	1,2 ± 3,8	2,2 ± 8,2	0,749

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. Carótida: artéria carótida interna. ACM: artéria cerebral média. D: lado direito. E: lado esquerdo. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

Quanto à análise do fator multiplicidade de aneurismas, compararam-se os dados de desempenho no teste comportamental FrSBe dos pacientes com diagnóstico de mais de um aneurisma em relação aos pacientes com aneurismas únicos. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa nessas variáveis (Tabela 20).

Tabela 20 - Associação entre aneurismas múltiplos e performance no teste FrSBe

Variável	Aneurismas Múltiplos	Aneurismas Únicos	P
	n = 3	n = 27	
FrSBe Apatia	2,0 ± 2,0	2,4 ± 8,1	0,920
FrSBe Desinibição	2,6 ± 5,0	1,6 ± 8,8	0,839
FrSBe Disfunção Executiva	-1,0 ± 2,0	1,4 ± 4,5	0,367
FrSBe Total	1,0 ± 1,0	2,6 ± 5,6	0,636

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

Em relação ao desempenho nos testes cognitivos dos 5 pacientes com aneurismas múltiplos comparativamente aos 35 com aneurismas únicos, também não foram constatadas associações com significância estatística nas variáveis estudadas (Tabela 21).

Tabela 21 - Associação entre multiplicidade de aneurismas e desempenho cognitivo

Variável	Aneurismas Múltiplos	Aneurismas Únicos	P
	n = 5	n = 35	
MEEM	0,6 ± 1,1	0,2 ± 1,9	0,700
QI	4,8 ± 8,6	0,3 ± 8,7	0,291
Vocabulário	3,4 ± 3,0	-0,3 ± 6,5	0,215
Cubos	2,0 ± 7,2	-0,4 ± 5,6	0,394
Memória Lógica I	1,4 ± 3,0	3,0 ± 5,8	0,543
Memória Lógica II	-0,4 ± 4,7	3,2 ± 7,0	0,276
Memória Visual I	-0,2 ± 2,2	1,2 ± 3,5	0,403
Memória Visual II	2,2 ± 3,8	1,2 ± 5,5	0,724
Teste Stroop	-5,6 ± 6,4	-2,8 ± 10,6	0,576
Teste de Fluência Verbal	0,8 ± 1,7	-0,5 ± 4,1	0,221
Boston	-0,2 ± 0,4	-0,7 ± 3,1	0,369

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

Ao analisarem-se os tipos de abordagens cirúrgicas, comparou-se a performance cognitiva e comportamental dos pacientes submetidos à craniotomia pterional direita com a dos submetidos à craniotomia pterional esquerda. Não houve associação estatística significativa entre as variáveis (Tabela 22).

Tabela 22 - Associação entre tipo de abordagem cirúrgica e desempenho nos testes cognitivos e comportamentais

Variável	Craniotomia Pterional	Craniotomia Pterional	P
	Direita	Esquerda	
MEEM	0,2 ± 1,7	0,2 ± 2,1	0,949
QI	-0,8 ± 11,2	1,3 ± 5,6	0,474
Vocabulário	-1,4 ± 8,4	0,6 ± 3,9	0,368
Cubos	-1,4 ± 6,9	0,5 ± 4,0	0,309
Memória Lógica I	1,4 ± 6,2	4,5 ± 5,3	0,122
Memória Lógica II	1,5 ± 8,6	4,7 ± 4,9	0,186
Memória Visual I	1,4 ± 3,8	1,0 ± 3,4	0,739
Memória Visual II	2,0 ± 6,7	0,5 ± 4,1	0,430
Teste Stroop	0,4 ± 10,2	-5,9 ± 10,3	0,079
Teste de Fluência Verbal	-1,1 ± 5,1	0,0 ± 2,8	0,453
Boston	-0,3 ± 3,9	-1,0 ± 2,2	0,523
FrSBe Apatia	3,0 ± 7,2	2,0 ± 9,0	0,755
FrSBe Desinibição	1,7 ± 11,4	1,4 ± 5,8	0,923
FrSBe Disfunção Executiva	1,5 ± 5,7	1,3 ± 3,1	0,919
FrSBe Total	3,0 ± 6,5	2,1 ± 4,9	0,677

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

Em relação ao impacto do tamanho dos aneurismas nos testes cognitivos e comportamentais, compararam-se os dados dos seguintes grupos de pacientes: (1) aneurismas com menos de 5 mm, (2) aneurismas entre 5 e 9 mm e (3) aneurismas com 10 mm ou mais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis analisadas (Tabelas 23 e 24).

Tabela 23 - Associação entre tamanho dos aneurismas e desempenho cognitivo

Variável	< 5 mm	5 – 10 mm	≥ 10 mm	P
MEEM	-0,4 ± 1,4	0,7 ± 1,8	0,1 ± 2,3	0,219
QI	-1,4 ± 11,7	2,0 ± 7,6	1,1 ± 5,9	0,556
Vocabulário	-1,7 ± 9,7	1,2 ± 4,1	-0,5 ± 3,6	0,407
Cubos	-3,2 ± 7,2	1,0 ± 4,9	2,0 ± 3,5	0,071
Memória Lógica I	2,0 ± 8,6	3,7 ± 3,2	1,1 ± 5,2	0,533
Memória Lógica II	1,4 ± 10,1	4,0 ± 4,6	1,0 ± 5,9	0,469
Memória Visual I	-0,1 ± 3,0	1,2 ± 3,5	2,6 ± 3,5	0,244
Memória Visual II	0,3 ± 4,1	2,1 ± 5,9	0,6 ± 5,5	0,598
Teste Stroop	1,2 ± 9,3	-5,7 ± 9,8	-2,6 ± 11,8	0,161
Teste de Fluência Verbal	-1,7 ± 4,0	-0,1 ± 3,9	1,1 ± 3,0	0,289
Boston	-1,1 ± 2,7	0,0 ± 3,0	-2,0 ± 2,6	0,262

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

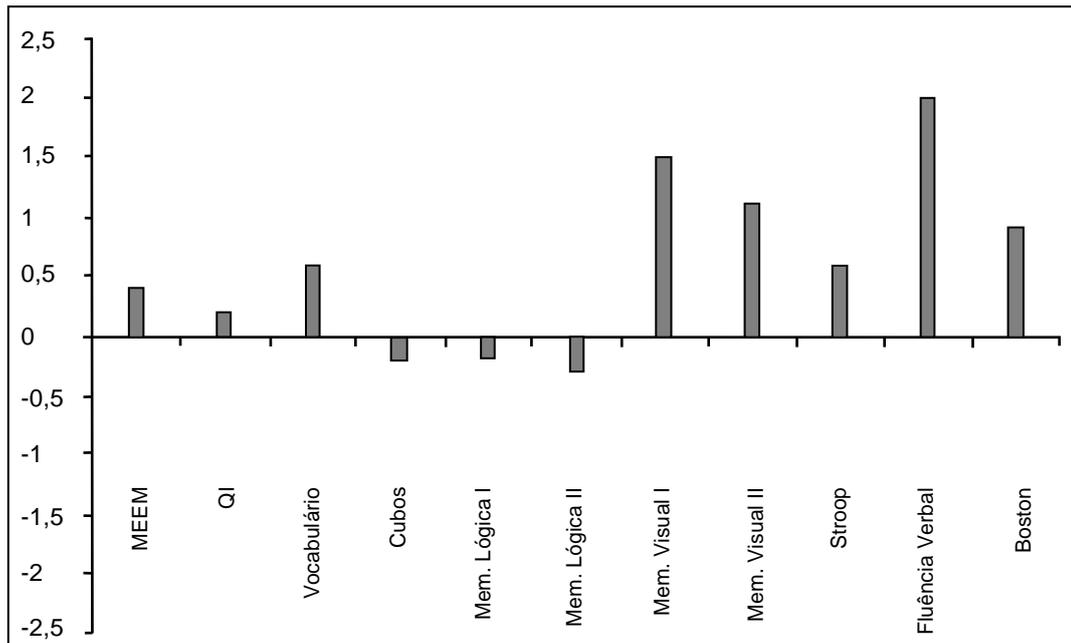
Tabela 24 - Associação entre tamanho dos aneurismas e desempenho no teste FrSBe

Variável	< 5 mm	5 - 10 mm	≥ 10 mm	P
FrSBe Apatia	5,3 ± 10,8	0,6 ± 4,5	2,5 ± 8,4	0,332
FrSBe Desinibição	4,6 ± 4,7	1,6 ± 10,2	-5,2 ± 3,6	0,146
FrSBe Disfunção Executiva	1,6 ± 3,8	1,8 ± 4,7	-2,2 ± 2,8	0,242
FrSBe Total	4,1 ± 5,9	1,9 ± 5,3	0,2 ± 3,8	0,432

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

Em relação ao único paciente que apresentou ruptura aneurismática intraoperatória, analisou-se o seu desempenho nos testes cognitivos comparativamente ao dos demais pacientes tratados cirurgicamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Gráfico 4 e Tabela 25). Esse paciente desistiu de participar do estudo, não havendo dados tardios disponíveis.



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráf. 4 - Desempenho em escore z do paciente com ruptura aneurismática intraoperatória em relação aos demais

Tabela 25 - Desempenho em escore z e percentil do paciente com ruptura aneurismática intraoperatória em relação aos demais

Variável	Escore z	Percentil
MEEM	0,4	66
QI	0,2	58
Vocabulário	0,6	73
Cubos	-0,2	42
Memória Lógica I	-0,2	42
Memória Lógica II	-0,3	38
Memória Visual I	1,5	93
Memória Visual II	1,1	86
Teste Stroop	0,6	73
Teste de Fluência Verbal	2,0	98
Boston	0,9	82

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como escore Z e percentil. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston

Para análise do impacto do aprendizado dos cirurgiões ao longo do tempo nos resultados cognitivos e comportamentais, distribuíram-se as 40 cirurgias do estudo em 4 períodos de 10 cirurgias de acordo com a ordem cronológica de execução. Não foi observada associação estatisticamente significativa na maior parte das variáveis. Nos testes FrSBe apatia e FrSBe total, os resultados de P foram, respectivamente, 0,028 e 0,038. Esses valores apresentaram diferença com significância estatística na análise de variância e o teste *post-hoc* de Bonferroni mostrou que a diferença ocorreu entre o segundo e o quarto períodos. Entretanto, a análise dos dados indica que foi no segundo período que os pacientes obtiveram melhor desempenho nos testes. A Tabela 26 apresenta com detalhes essas variáveis.

Tabela 26 - Associação do aprendizado dos cirurgiões com os resultados dos testes cognitivos e comportamentais

Variável	Período 1 n = 10	Período 2 n = 10	Período 3 n = 10	Período 4 n = 10	P
MEEM	0,8 ± 2,1	-0,1 ± 1,4	-0,2 ± 1,9	0,7 ± 1,7	0,499
QI	1,0 ± 9,7	1,3 ± 12,8	0,7 ± 7,7	0,5 ± 3,7	0,998
Vocabulário	2,1 ± 4,3	-0,7 ± 9,9	-1,9 ± 6,0	0,9 ± 2,6	0,521
Cubos	-1,6 ± 6,8	-0,9 ± 8,6	-0,1 ± 2,8	2,2 ± 2,8	0,503
Memória Lógica I	3,8 ± 3,0	1,2 ± 8,1	2,3 ± 3,3	4,1 ± 6,6	0,643
Memória Lógica II	2,7 ± 4,9	1,6 ± 10,8	3,2 ± 4,1	3,6 ± 6,5	0,931
Memória Visual I	2,8 ± 1,4	0,0 ± 3,1	0,0 ± 4,2	1,3 ± 4,0	0,218
Memória Visual II	1,4 ± 7,1	2,8 ± 3,5	1,7 ± 6,6	-0,3 ± 3,3	0,644
Teste Stroop	-4,5 ± 10,5	0,6 ± 10,9	-2,6 ± 9,5	-6,2 ± 9,9	0,498
Teste de Fluência Verbal	-2,0 ± 3,6	-1,8 ± 5,2	1,4 ± 3,4	0,8 ± 1,6	0,106
Boston	0,8 ± 3,7	-0,8 ± 2,6	-0,8 ± 2,6	-1,8 ± 2,3	0,263
FrSBe Apatia	-1,0 ± 5,2 ^{a,b}	8,5 ± 10,2 ^a	4,1 ± 5,3 ^{a,b}	-1,5 ± 5,5 ^b	0,028
FrSBe Desinibição	0,8 ± 3,0	6,8 ± 14,0	1,8 ± 7,6	-1,8 ± 4,3	0,240
FrSBe Disfunção Executiva	2,6 ± 2,1	3,5 ± 6,7	-0,5 ± 4,1	-0,1 ± 2,4	0,191
FrSBe Total	1,5 ± 3,0 ^{a,b}	6,8 ± 7,3 ^a	2,7 ± 5,3 ^{a,b}	-0,6 ± 2,4 ^b	0,038

Fonte: Elaborado pelo autor

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão dos deltas escores. P: significância estatística obtida em análise de variância. Letras-índice não coincidentes representam diferenças estatisticamente significativas ao procedimento de *post-hoc* de Bonferroni. MEEM: Miniexame do Estado Mental. QI: Estimativa do quociente de inteligência (Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III). Vocabulário e Cubos: Subtestes da Escala de Inteligência para Adultos de Wechsler III. Memória Lógica I, II e Memória Visual I e II: Subtestes da Escala de Memória de Wechsler III. Boston: Teste de Nomeação de Boston. FrSBe: Escala de Personalidade Frontal

7 DISCUSSÃO

O manejo dos aneurismas intracranianos não rotos tem sido um dos tópicos mais intrigantes da neurocirurgia contemporânea. O ponto crucial da controvérsia é o questionamento sobre qual seria a melhor opção para um paciente que se apresenta com esse diagnóstico: apenas a observação da lesão ao longo do tempo ou o tratamento definitivo com oclusão do aneurisma. A resposta para o dilema deve ser baseada em uma análise crítica da história natural dessas lesões em contraponto aos riscos da intervenção terapêutica para cada caso específico (BOHMAN, WINN e LeROUX, 2011).

Nesse contexto de avaliação dos riscos da intervenção, a publicação do ISUIA (1998) é considerada um marco na literatura neurocirúrgica, porque a morbidade relacionada à clipagem microcirúrgica tornou-se um tema mais notório, devido à sugestão do estudo de que alterações do estado cognitivo poderiam ser uma forma de complicação associada ao tratamento. Até aquele momento, a literatura apenas trazia informações de alterações cognitivas relacionadas a aneurismas intracranianos rotos, cujos danos neuropsicológicos observados em grande parte dos pacientes vinham sendo atribuídos essencialmente às injúrias ocasionadas pelas devastadoras hemorragias cerebrais aneurismáticas (MAURICE-WILLIAMS, WILLISON e HATFIELD, 1991; DeLUCA, 1993; HÜTTER e GILSBACH, 1993; TIDSWELL *et al.*, 1995; BÖTTGER *et al.*, 1998; De SANTIS *et al.*, 1998; HÜTTER, KREITSCHMANN-ANDERMAHR e GILSBACH, 1998).

Nos anos subsequentes à publicação do ISUIA, a associação entre funções cognitivas e intervenção neurocirúrgica para os aneurismas não rotos foi pauta de alguns novos estudos com dessemelhantes metodologias (FUKUNAGA *et al.*, 1999; HILLIS *et al.*, 2000; OHUE *et al.*, 2003; TUFFIASH, TAMARGO e HILLIS, 2003; OTAWARA *et al.*, 2005; HAUG *et al.*, 2009; KUBO *et al.*, 2010; PEREIRA-FILHO *et al.*, 2010). Os resultados foram contraditórios e, até os dias atuais, não há consenso sobre a clipagem microcirúrgica do aneurisma intracraniano não roto estar ou não associada a disfunções cognitivas.

Observando-se com maior atenção as metodologias dos referidos estudos, percebeu-se que, dentre os inúmeros instrumentos de testagem neuropsicológicos utilizados, nenhum deles analisou as funções comportamentais dos pacientes submetidos à intervenção microcirúrgica para aneurisma intracraniano não roto. Além disso, faltavam dados relacionados à avaliação das funções cognitivas com prazo superior a 12 meses de pós-operatório, pois alguns trabalhos mostraram pacientes com prejuízos neuropsicológicos nesse determinado tempo de seguimento. Considerando-se as significativas carências de informações, o presente estudo foi planejado com o intuito de agregar novos conhecimentos sobre esse tema.

7.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A amostra de pacientes com diagnóstico de aneurisma intracraniano não roto incidental de circulação cerebral arterial anterior aqui tratada foi atendida em serviço de referência em neurocirurgia para essa patologia. A escolha da inclusão apenas dos aneurismas incidentais deveu-se ao fato de que aneurismas sintomáticos poderiam trazer fatores de confusão para a análise dos resultados cognitivos e comportamentais. Já a opção de incluir apenas os aneurismas de circulação anterior tratados por abordagem pterional deveu-se à hipótese de que a manipulação cirúrgica dos lobos frontais e temporais, principalmente com o uso de retratores espatulares, poderia trazer prejuízos às funções cognitivas e comportamentais. Nesse mesmo contexto, baseou-se a escolha da extensa bateria de testes neuropsicológicos.

O número final da amostra de pacientes do estudo foi de 40, sendo 5 homens e 35 mulheres. Essa distribuição por gênero corrobora achados da literatura, que mostra predomínio da doença no gênero feminino sobre o masculino (OHUE *et al.*, 2003; TUFFIASH, TAMARGO e HILLIS, 2003; OTAWARA *et al.*, 2005; HAUG *et al.*, 2009; KUBO *et al.*, 2010; PEREIRA-FILHO *et al.*, 2010).

A idade dos pacientes teve variação entre 23 e 70 anos (média de 54,1 anos). Observando-se estudos similares que incluíram pacientes com aneurismas não rotos submetidos à clipagem microcirúrgica, verifica-se que neles a média de idade dos pacientes foi semelhante à do presente trabalho (ISUIA, 1998; FUKUNAGA *et al.*,

1999; HILLIS *et al.*, 2000; ISUIA, 2003; OHUE *et al.*, 2003; TUFFIASH, TAMARGO e HILLIS, 2003; OTAWARA *et al.*, 2005; HAUG *et al.*, 2009).

Em relação à presença de fatores de risco para doença cerebrovascular, verificou-se que hipertensão arterial sistêmica, presente em 62,5% dos pacientes, e tabagismo, visto em 17,5%, foram os fatores mais prevalentes. Comparando-se esses dados com os da literatura, constata-se similaridade com ambos os estudos ISUIA (1998 e 2003) em relação à hipertensão arterial sistêmica. Quanto ao tabagismo, entretanto, os estudos ISUIA relatam prevalência em cerca de 40% dos pacientes, sendo maior do que a encontrada no presente estudo. Acredita-se que a diferença possa ser atribuída à obra do acaso ou à omissão dos pacientes, quando da informação sobre o referido hábito.

História familiar positiva foi encontrada em 17,5% dos pacientes do presente estudo, corroborando os dados de outras publicações, as quais reportaram que 7% a 20% dos pacientes com aneurisma intracraniano possuem pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau também portador de aneurisma intracraniano (NORRGÄRD *et al.*, 1987; SCHIEVINK *et al.*, 1994b; SCHIEVINK *et al.*, 1995a).

7.1.1 Multiplicidade de aneurismas

Multiplicidade de aneurismas foi observada em 12,5% dos casos do presente estudo, constituindo resultado superponível aos da literatura neurocirúrgica, na qual a frequência varia entre 10% e 34%, dependendo da investigação diagnóstica e do tipo de metodologia empregada (JUVELA, 2000; KAMINOGO, YONEKURA, SHIBATA, 2003; INAGAWA, 2009). No presente trabalho, observou-se também que a maioria dos sujeitos com aneurismas múltiplos era do gênero feminino e portadora de hipertensão arterial sistêmica. Segundo Juvela (2000), o gênero feminino é fator de risco para a ocorrência de aneurismas múltiplos (OR, 1,60; IC 95%, 0,90 a 2,85). De acordo com a referida pesquisa, pacientes com hipertensão arterial sistêmica também têm mais aneurismas em comparação com indivíduos que não apresentam esse fator. Ainda segundo a publicação de Juvela (2000), tabagismo em qualquer momento da vida do sujeito é fator de risco significativo para a multiplicidade de aneurismas (OR, 2,10; IC 95%, 1,06 a 4,13). No presente trabalho, contudo, nenhum dos pacientes com aneurismas múltiplos relatou tabagismo como hábito.

7.1.2 Topografia dos aneurismas

Em relação à topografia dos 46 aneurismas não rotos de circulação anterior, observaram-se aneurismas na artéria carótida interna (21 casos, 45%), na artéria cerebral média (21 casos, 45%) e na artéria comunicante anterior (4 casos, 9%). Quando se compara com a literatura neurocirúrgica, percebe-se que essa distribuição topográfica é semelhante à da maioria dos estudos envolvendo aneurismas não rotos e cognição (ISUIA, 1998; ISUIA, 2003; OHUE *et al.*, 2003; TUFFIASH, TAMARGO e HILLIS, 2003; KUBO *et al.*, 2010). Fukunaga *et al.* (1999), entretanto, reportaram maior prevalência de aneurismas na artéria cerebral média (36%), quando comparados aos aneurismas na artéria carótida interna (30%) e na artéria comunicante anterior (26%).

Cabe salientar que a distribuição topográfica para os aneurismas não rotos ora referida difere da dos relatos para aneurismas intracranianos rotos em geral, onde há nítida predominância dos aneurismas do complexo comunicante anterior. Yasargil (1984), na sua série de 1.012 aneurismas tratados, reportou incidências de 40% para aneurismas na artéria cerebral anterior, de 31% na artéria carótida interna e de 18% na artéria cerebral média. Uma das possibilidades de explicação para tal diferença é que aneurismas das artérias carótida interna e cerebral média parecem ser mais facilmente identificados nos estudos de neuroimagem gerais, como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, exames amplamente utilizados na prática clínica para a investigação de sintomas neurológicos inespecíficos.

7.1.3 Tamanho dos aneurismas

No tocante à distribuição de tamanho dos 46 aneurismas tratados, observou-se variação de 3 a 15 mm, sendo que 50% dos casos apresentava tamanho entre 5 e 9 mm. O tamanho médio foi de 5,67 mm. Os dados assemelham-se aos da maioria dos estudos sobre o tópico. Em ambos os estudos ISUIA (1998 e 2003), encontram-se aneurismas tratados com tamanho igual ou superior a 2 mm. No estudo de Ohue *et al.* (2003), a variação no tamanho dos aneurismas também foi de 3 a 15 mm e o diâmetro médio foi de 6,0 mm. No estudo de Fukunaga *et al.* (1999),

a variação de tamanho foi de 3 a 25 mm e a média ficou em 6,3 mm, enquanto que no estudo de Kubo *et al.* (2010), o tamanho médio dos aneurismas foi de 7,4 mm.

A indicação de tratamento dos aneurismas não rotos de acordo com seu tamanho é um tema polêmico na literatura. A *American Heart Association*, através dos estudos de Mayberg *et al.* (1994) e Bederson *et al.*, (2009), recomenda tratamento para os aneurismas acima de 5 – 7 mm nos pacientes com riscos cirúrgicos aceitáveis. No entanto, segundo Bohman, Winn e LeRoux, (2011), a decisão sobre quais casos devem ser tratados ainda é controversa, devido ao fato de que pequenos aneurismas também podem apresentar hemorragia. Inúmeras séries publicadas já evidenciaram que os aneurismas de tamanho pequeno foram os que mais apresentaram ruptura (ROSENORN e ESKESEN, 1994; ORZ, *et al.*, 1997; RINKEL *et al.*, 1998; KATAOKA *et al.*, 2000; WEIR, DISNEY e KARRISON, 2002). Algumas especulações sugeriram que esses aneurismas, ao romperem, poderiam ter seu tamanho reduzido (WIEBERS *et al.*, 1987). No entanto, recente pesquisa envolvendo 13 pacientes com neuroimagem vascular antes e depois do sangramento não comprovou essa hipótese e concluiu que os aneurismas não rotos não diminuem de tamanho após a ruptura (RAHMAN *et al.*, 2011).

Nossa experiência clínica evidencia que aneurismas pequenos, com menos de 5 mm, também podem se apresentar com ruptura. Em razão de tais fatores, associados ao fato que um aneurisma não roto e de tamanho pequeno é sempre o melhor cenário clínico para a clipagem microcirúrgica, nossas decisões terapêuticas têm sido pela clipagem neurocirúrgica na maior parte das vezes em que o aneurisma apresenta tamanho igual ou superior a 3 mm, exceto quando o risco cirúrgico é elevado.

Nessa difícil situação de escolha terapêutica, deve-se refletir que talvez seja algo muito simplório pensar apenas que o conhecimento do tamanho é informação suficiente para presumir-se o comportamento do aneurisma. Alguns estudos sugerem uma extensa lista de outras variáveis que possivelmente também exerçam influência no risco de ruptura: hemodinâmica aneurismática, pressão de perfusão regional, relação volume-pressão, espessura da parede, forma do aneurisma, fatores genéticos, índice de crescimento do aneurisma, entre outros (YASARGIL, 1984; BONITA, 1986; RINKEL *et al.*, 1998; UJIIE *et al.*, 1999; JUELA, PORRAS e POUSSA, 2000; UJIIE *et al.*, 2001; RAGHAVAN, MA e HARBAUGH, 2005; KRISHT, GOMEZ e PARTINGTON, 2006; RYU *et al.*, 2011). Admite-se que o conhecimento

atual sobre os aneurismas intracranianos é repleto de deficiências. Atualmente, apesar das tentativas protocolares de recomendação para tratamento descritas na literatura neurocirúrgica, recente estudo publicado por Akiyama *et al.* (2010) revelou que, na prática clínica, a maioria dos neurocirurgiões não confia e não segue as diretrizes sugeridas e acaba por tomar as decisões terapêuticas baseados na sua experiência pessoal e na vontade dos pacientes. Tais fatos devem ser objeto de reflexão.

7.1.4 Diagnóstico por imagem dos aneurismas

O diagnóstico por imagem dos aneurismas foi sempre confirmado no pré-operatório através de angiotomografia, angiorressonância ou angiografia digital convencional. Uma combinação variada desses métodos foi utilizada na maioria dos casos, conforme relatado na Tabela 5. Do total de 40 pacientes, observou-se que 32 deles foram submetidos a angiografia cerebral convencional. No entanto, pensamos que esse exame, apesar de continuar sendo o padrão-ouro para a detecção e caracterização dos aneurismas, nem sempre se faz necessário e, além disso, ainda pode trazer riscos de complicações em até 1,3% dos casos (WILLINSKY *et al.*, 2003).

A evolução das técnicas de neuroimagem não invasivas, como a angiotomografia e a angiorressonância, tem incentivado os neurocirurgiões a usar esses recursos cada vez mais na sua prática clínica (ZIPFEL e DACEY, 2004). Além de evitarem os riscos associados à arteriografia convencional, estudos têm reportado excelentes valores de sensibilidade e especificidade para aneurismas intracranianos com mais de 3 mm (WHITE *et al.*, 2001; CHAPPELL *et al.*, 2003). Inclusive, alguns profissionais têm usado angiotomografia ou angiorressonância como único método imagético no pré-operatório de aneurismas cerebrais menos complexos e têm reportado resultados muito satisfatórios com essa conduta (ANDERSON *et al.*, 1999; DEHDASHTI *et al.*, 2003; HOH *et al.*, 2004). Cabe ressaltar que essa tem sido também a nossa tendência nos últimos anos. A angiotomografia com reconstrução em três dimensões tem sido um método cada vez mais utilizado, enquanto que a arteriografia digital tem sido requerida apenas

quando há necessidade de alguma informação anatômica mais detalhada para o planejamento cirúrgico.

7.2 RESULTADOS CIRÚRGICOS GERAIS

Todos os 40 pacientes foram submetidos a apenas uma cirurgia para o tratamento de seus respectivos aneurismas intracranianos. As abordagens distribuíram-se entre pterional direita (21 casos) e pterional esquerda (19 casos). Nos aneurismas do complexo comunicante anterior, a abordagem foi realizada preferencialmente pelo lado do enchimento angiográfico do aneurisma. Cabe aqui referir que estudo publicado por Chemale (1996), envolvendo 60 pacientes com aneurismas do complexo comunicante anterior investigados por angiografia convencional, concluiu que os aneurismas nessa topografia devem ser operados a partir do seu enchimento angiográfico preferencial, independentemente do lado em que se faça tal enchimento. O autor refere que, com o advento das técnicas microcirúrgicas, os efeitos da manipulação cirúrgica foram minimizados, sendo pouco traumatizantes. Além disso, Chemale ainda ressalta que as dificuldades encontradas pelos cirurgiões destros nas abordagens pela esquerda são compensadas pela maior facilidade na dissecação do colo e, conseqüentemente, pelo menor risco de ruptura intraoperatória do aneurisma. A referência de Chemale contradiz a opinião de dois clássicos autores (RHOTON *et al.*, 1979; YASARGIL, 1984), os quais preferem abordar os aneurismas do complexo comunicante anterior sempre pelo lado direito, justificando sua decisão pela praticidade de manuseio cirúrgico nessa abordagem (cirurgiões destros) e pelo presumível menor risco de morbidade com a abordagem pelo hemisfério não dominante. No caso de aneurismas intracranianos não rotos como os da amostra aqui tratada, onde o risco de ruptura intraoperatória é nitidamente menor, ponderamos que o lado da abordagem possa ser escolhido pelo próprio neurocirurgião com uma decisão caso a caso.

Em relação à exclusão dos aneurismas da circulação cerebral, as lesões foram totalmente excluídas com a clipagem direta na quase totalidade dos casos (95%). Esse dado coincide com achados de diversas séries cirúrgicas envolvendo aneurismas não rotos, as quais reportaram índices de obliteração completa entre

90% e 95% nos estudos angiográficos (THORNTON *et al.*, 2000; TSUTSUMI *et al.*, 2001; AKYÜZ *et al.*, 2004; el-BELTAGY *et al.*, 2010). Em 60% dos casos com oclusão total da amostra do presente estudo, o aneurisma além de clipado foi também propositalmente perfurado, para fins de verificação de sua total eliminação. Pensamos que essa manobra, apesar de um pouco arriscada, pode ajudar em certos casos em que o fechamento do colo aneurismático com o clipe não é completo.

Como relatado previamente, em apenas 2 casos do estudo não foi possível a exclusão total com a clipagem do aneurisma, sendo necessário revestimento do saco aneurismático com Teflon[®]. Essa técnica cirúrgica foi recentemente estudada por Deshmukh *et al.* (2006), sendo a maior série contemporânea no assunto e que analisa, a longo prazo, fatores clínicos e angiográficos de 63 pacientes com aneurismas não clipáveis. Os autores concluem que a manobra de revestimento nesses aneurismas é um procedimento seguro e parece conferir proteção contra crescimento e ruptura do aneurisma. Pensamos que, sempre que não for possível a exclusão por clipagem direta, deva-se fazer o revestimento do aneurisma, pois, apesar de não nos parecer um método com eficácia muito confiável, a literatura tem apontado bons resultados com a utilização da técnica.

Em relação à ruptura aneurismática intraoperatória, apenas 1 paciente (2,5%) com aneurisma na topografia carótida-oftálmica apresentou essa intercorrência cirúrgica. Esses dados são semelhantes aos dos estudos de Leipzig *et al.* (2005) e Kheireddin *et al.* (2007), que reportaram ruptura intraoperatória em 1,2% e 2,5%, respectivamente, para os pacientes com aneurismas não rotos tratados em suas séries. Esses autores ainda referiram que o uso de manobras de clampeamento arterial temporário pode reduzir significativamente a incidência da ruptura intraoperatória. No presente estudo, entretanto, não foi necessária a realização dessas manobras em nenhum dos pacientes tratados.

Complicações neurológicas pós-operatórias ocorreram em 7,5% dos casos e não houve óbitos. Esses dados corroboram os achados dos principais estudos encontrados na literatura neurocirúrgica. Em 1983, Wirth *et al.* publicaram um estudo retrospectivo de 6 anos sobre análises dos resultados da clipagem microcirúrgica em 107 aneurismas intracranianos não rotos com diagnóstico incidental. Os autores reportaram índices de 7% de morbidade permanente após a cirurgia. Não houve mortalidade cirúrgica nessa série. Em 1991, Hadeishi, Yasui e Suzuki relataram que

18 de 72 pacientes (25%) submetidos à microcirurgia para clipagem de aneurisma não roto desenvolveram *deficits* neurológicos no pós-operatório. Entretanto, a maioria dos pacientes (17 de 18) obteve resolução completa dos sintomas em duas semanas. Em 1994, Solomon, Fink e Pile-Spellman documentaram o resultado de 202 microcirurgias consecutivas para clipagem de aneurisma intracraniano não roto. De maneira geral, complicações neurológicas menores e maiores e óbitos ocorreram em 5%, 7% e 3,5% dos pacientes respectivamente. Análises adicionais dessa coorte mostraram que, em pacientes com aneurismas incidentais (17%), a taxa de mortalidade foi de 2,9%. Dickey *et al.*, também em 1994, publicaram uma análise retrospectiva de uma série de 86 pacientes com diagnóstico de aneurisma intracraniano. De um total de 82 pacientes submetidos à clipagem neurocirúrgica, 44 foram tratados para aneurisma intracraniano não roto. Houve morbidade cirúrgica maior em 2% dos pacientes e não se registraram óbitos. Subsequente estudo, publicado em 1996 por Deruty *et al.*, reportou o resultado cirúrgico de 83 aneurismas intracranianos não rotos diagnosticados em 62 pacientes e tratados por clipagem microcirúrgica. Os resultados gerais foram: boa recuperação em 94%, morbidade moderada em 1,5%, morbidade severa em 1,5% e mortalidade em 3%. Dois anos mais tarde, Raaymakers *et al.* (1998) publicaram uma metanálise de 61 estudos publicados entre 1966 e 1996 que envolveram 2.460 pacientes submetidos à cirurgia para aneurismas intracranianos não rotos. A morbidade foi de 10,9% e a mortalidade de 2,6%.

Em ambos os estudos ISUIA, análises prospectivas de morbidade e mortalidade associadas à intervenção cirúrgica para aneurismas não rotos foram realizadas. No estudo inicial, publicado em 1998, os autores analisaram 798 pacientes e encontraram morbidade de 15,7% e mortalidade de 3,8% após seguimento de um ano. Na segunda parte do estudo ISUIA, publicada em 2003, centros médicos dos EUA, Canadá e Europa analisaram 1.591 pacientes submetidos à craniotomia para clipagem de aneurismas intracranianos não rotos. Esse estudo prospectivo reportou morbidade e mortalidade de 12,6% e 2,7%, respectivamente, um ano após a cirurgia. Em 2003, Ogilvy e Carter estudaram 493 pacientes com 604 aneurismas, submetidos à clipagem microcirúrgica entre 1992 e 1999. Os autores relataram índices de morbidade e mortalidade de 15,9% e 0,8% respectivamente. Em análise mais específica, reportaram que pequenos aneurismas na circulação anterior em pacientes jovens têm baixo risco de morbidade em função do tratamento

(aproximadamente 1%), enquanto que pacientes idosos (acima de 70 anos) com lesões grandes (mais de 10 mm) apresentam risco significativo de mau prognóstico (5% na circulação anterior e 15% na circulação posterior). Em outra publicação, Moroi *et al.* (2005) apresentaram os resultados de 549 aneurismas não rotos tratados por microcirurgia, tendo havido morbidade de 2,2% e mortalidade de 0,3%. Em avaliação mais minuciosa, reportaram que, em aneurismas com menos de 10 mm, os índices de morbidade e mortalidade foram de 0,6% e 0,0%, enquanto que em aneurismas com mais de 10 mm, os índices foram de 6,1% e de 1,2% respectivamente.

Recentemente, Alsheklee *et al.* (2010) publicaram uma coorte de 3.738 pacientes admitidos eletivamente em hospitais americanos para tratamento microcirúrgico de aneurismas intracranianos não rotos. Os índices gerais de mortalidade foram de 1,61% e de morbidade, de 6,74% (dados hospitalares). Em outro recente estudo, Jang *et al.* (2011) apresentaram dados de 56 pacientes, com idade acima de 65 anos, submetidos à clipagem microcirúrgica para aneurismas intracranianos não rotos. Os autores relataram morbidade cirúrgica precoce em 9% dos casos, sendo que apenas um dos pacientes não recuperou a função neurológica após um mês de acompanhamento. Não houve mortalidade nessa série.

Avaliando-se com mais detalhamento os casos com complicações neurológicas no presente estudo, chama a atenção o fato de que os aneurismas eram de tamanho pequeno (4 e 5 mm) e as topografias eram de fácil acesso (artéria cerebral média e carótida-comunicante posterior). Apesar de a literatura mostrar que os aneurismas mais sujeitos a complicações cirúrgicas são os de tamanhos maiores e de topografias mais complexas, isso não foi aqui verificado.

Em relação ao controle radiológico da clipagem microcirúrgica, 70% dos pacientes foram submetidos a angiotomografia ou a angiografia digital convencional no pós-operatório, e 30% (n = 12) não realizaram exame de imagem após a cirurgia. Os motivos que os levaram a não fazer exame de controle foram perda no seguimento de 10 pacientes (Tabela 7) e não concordância de 2 pacientes em submeter-se a uma nova investigação imagética. Em concordância com o estudo de Solomon, Fink e Pile-Spellman (1994), salientamos que, apesar de a clipagem microcirúrgica ser um método com eficácia bastante elevada, o controle de imagem deve ser recomendado para todos os pacientes, a fim de verificação da ausência de

enchimento do aneurisma, da patência dos vasos adjacentes e do não desenvolvimento de recidivas aneurismáticas ou de aneurismas *de novo*.

Quanto aos resultados da Escala de Evolução de Glasgow, verificou-se que 93% dos pacientes apresentavam escore máximo de 5, enquanto que 7% tiveram escore 4 (disfunção neurológica moderada, vida independente) na avaliação pós-operatória tardia. Esses dados corroboram os resultados das principais séries neurocirúrgicas para aneurisma intracraniano não roto (SOLOMON, FINK e PILE-SPELLMAN, 1994; DERUTY *et al.*, 1996; ISUIA, 1998; OGILVY & CARTER, 2003; ISUIA, 2003; MOROI *et al.*, 2005; JANG *et al.*, 2011). Cabe aqui ressaltar que a Escala de Evolução de Glasgow não é uma medida confiável para análise de resultados no contexto clínico-cognitivo. Segundo Raaymakers (2000) e Orz *et al.* (2000), essa escala mede apenas o estado neurológico geral, e pacientes considerados como escore máximo de 5 (boa recuperação) possivelmente podem não ter retornado ao seu estado funcional pré-operatório.

7.3 RESULTADOS COGNITIVOS E COMPORTAMENTAIS

7.3.1 Cognição

Em relação aos resultados cognitivos, os dados apresentados na Tabela 8 evidenciam que não houve piora no funcionamento cognitivo dos pacientes submetidos à clipagem microcirúrgica nas avaliações pós-operatórias precoces e tardias, quando comparadas às informações pré-operatórias basais.

Esses dados assemelham-se aos da literatura. Tuffiash, Tamargo e Hillis (2003) relataram que a clipagem neurocirúrgica de aneurismas não rotos não estava associada à disfunção cognitiva. Os autores avaliaram 25 pacientes consecutivos submetidos à intervenção neurocirúrgica. Foram realizadas extensas avaliações cognitivas no período pré-operatório, no momento da alta hospitalar e três meses após a cirurgia, caso houvesse *deficits* cognitivos na segunda avaliação. Não foram encontradas diferenças significativas na maioria dos testes aplicados. Um declínio cognitivo foi observado apenas em 3 dos 25 pacientes na avaliação pós-operatória precoce. Entretanto, apenas um deles não voltou aos níveis cognitivos basais após

3 meses de seguimento ambulatorial. Esse paciente sofreu isquemia cerebral no perioperatório, permanecendo com hemiparesia direita e disartria.

Outro importante estudo foi publicado por Otawara *et al.* em 2005. Os autores realizaram avaliação cognitiva completa pré e pós-operatória em 44 pacientes submetidos à microcirurgia para clipagem de aneurisma intracraniano não roto. Os testes foram aplicados 1 mês antes e 1 mês depois da intervenção cirúrgica. Após análise dos resultados, os autores também concluíram que a clipagem microcirúrgica não modificou as funções cognitivas na amostra avaliada.

Em 2009, Haug *et al.* publicaram estudo envolvendo 15 pacientes com aneurismas não rotos de artéria cerebral média. Os autores aplicaram extensa bateria de testes cognitivos e encontraram piora cognitiva de uma maneira geral na avaliação com 3 meses de pós-operatório. No entanto, na avaliação tardia (12 meses), todos os pacientes retornaram aos resultados cognitivos basais, exceto para vocabulário e motricidade. Os autores concluíram que, na sua amostra, o funcionamento cognitivo a longo prazo em pacientes submetidos à clipagem microcirúrgica para aneurismas não rotos da artéria cerebral média foi próximo dos resultados pré-operatórios basais.

Outra publicação recente de Kubo *et al.* (2010), reportou dados de 28 pacientes japoneses com idade avançada (70 a 75 anos) submetidos a clipagem microcirúrgica para aneurisma intracraniano não roto. Um mês antes e um mês após a intervenção, os pacientes foram submetidos a uma considerável bateria de testes cognitivos. Os autores também não encontraram disfunção cognitiva na amostra avaliada.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou o primeiro estudo brasileiro envolvendo o tema aneurismas intracranianos não rotos e avaliação cognitiva (PEREIRA-FILHO *et al.*, 2010). O estudo envolveu 40 pacientes, os quais foram avaliados com o Miniexame do Estado Mental no pré-operatório e um mês após a intervenção neurocirúrgica. Não foram encontrados danos cognitivos maiores na amostra estudada.

Diferentemente dos achados cognitivos favoráveis do presente estudo e dos trabalhos supracitados, algumas publicações sugerem a associação entre clipagem neurocirúrgica e danos cognitivos pós-operatórios.

No estudo ISUIA, publicado em 1998, em um grupo de 798 pacientes submetidos à craniotomia, 93 (11,6%) apresentaram alteração cognitiva em

avaliação realizada 30 dias após o procedimento, sendo que 69 pacientes (8,7%) mantiveram o dano cognitivo na análise realizada 1 ano após a intervenção. Entretanto, a avaliação das funções cognitivas foi apenas realizada com o Miniexame do Estado Mental e com entrevistas telefônicas, não tendo havido também avaliação cognitiva basal apropriada.

Fukunaga *et al.* (1999) desenvolveram uma diferente metodologia para o estudo cognitivo. Os autores avaliaram a função cognitiva antes e após clipagem microcirúrgica de 30 pacientes com diagnóstico de aneurisma intracraniano não roto de circulação anterior ou posterior. Foram utilizados apenas três testes neuropsicológicos: o Miniexame do Estado Mental, o teste “Maze” e o teste “Kana-Hiroi”. O teste “Maze” avalia funções dos lobos frontal e parietal, enquanto que o “Kana-Hiroi”, o funcionamento do lobo frontal. Foi observada significativa deterioração cognitiva em até 55% dos pacientes na avaliação após um mês da intervenção. Entretanto, todos os pacientes retornaram ao nível cognitivo basal pré-operatório em avaliação feita três meses após o procedimento neurocirúrgico.

Em estudo publicado em 2000, Hillis *et al.* realizaram análise cognitiva detalhada em 12 pacientes com diagnóstico de aneurisma intracraniano não roto. Todos foram submetidos a uma bateria de testes neuropsicológicos antes e após clipagem microcirúrgica dos aneurismas (3 meses). Foram avaliados os seguintes domínios: atenção, memória, linguagem, função do lobo parietal, função do lobo frontal, função motora/psicomotora e humor. Foram relatadas diferenças significativas nos testes para fluência verbal, memória verbal e funções do lobo frontal em apenas 2 pacientes com aneurismas grandes de artéria cerebral média esquerda e em outros 2 com aneurismas grandes de artéria carótida na porção oftálmica.

A segunda parte do ISUIA, publicada em 2003, também apresentou resultados cognitivos negativos, tendo os autores sugerido que *deficits* cognitivos pós-operatórios poderiam estar associados à morbidade cirúrgica, segundo análises baseadas no Miniexame do Estado Mental e em entrevistas telefônicas para avaliação cognitiva. Os autores relataram que 8,5% dos pacientes apresentavam *deficit* cognitivo após um ano de seguimento pós-operatório. Entretanto, assim como na primeira parte do ISUIA, não houve no estudo avaliação cognitiva basal apropriada.

Em outro estudo, realizado por Ohue *et al.* (2003), foram analisados os aspectos cognitivos em 43 pacientes com diagnóstico de aneurisma intracraniano não roto antes e após a intervenção cirúrgica. Os testes utilizados foram o Miniexame do Estado Mental, o teste “Kana-Hiroi”, o teste de cubos de “Kohs” e o teste de memória de “Miyake”. Houve declínio cognitivo em 40% dos pacientes (n = 17) em avaliação de um mês após a cirurgia. Contudo, em avaliação seis meses após a intervenção cirúrgica, 6 pacientes recuperaram-se plenamente, 5 recuperaram-se parcialmente e 3 não se recuperaram na avaliação neuropsicológica.

Concordamos que a questão da associação entre clipagem microcirúrgica dos aneurismas intracranianos não rotos e alterações do estado cognitivo é ainda assunto muito controverso na literatura. Nosso estudo, nesse contexto, acrescenta novas e consistentes informações à discussão, visto que é o primeiro a apresentar resultados cognitivos com avaliação 3 anos após a intervenção cirúrgica.

7.3.2 Comportamento

Em relação à avaliação de aspectos comportamentais, os dados expostos na Tabela 9 para as subdivisões do teste FrSBe mostram que a intervenção neurocirúrgica não determinou piora nos resultados pós-operatórios em relação aos dados pré-operatórios basais. No FrSBe total, apesar de o resultado de P ter sido significativo, a magnitude do efeito foi pequena e positiva. Como o presente estudo é pioneiro na avaliação das funções comportamentais em pacientes submetidos à clipagem microcirúrgica para aneurismas intracranianos não rotos, não há informação disponível na literatura para comparações.

Cabe ressaltar que a opção de se incluir a avaliação comportamental deveu-se ao fato de que algumas pesquisas têm demonstrado que indivíduos com disfunção nos sistemas frontais encefálicos podem ser capazes de uma performance normal nas avaliações neuropsicológicas tradicionais, porém seu comportamento em condições normais da vida diária pode ser desordenado, resultando em distúrbios ocupacionais e sociais (GRACE e MALLOY, 2001).

Desde o relato do caso de Phineas Gage (HARLOW, 1848), há mais de um século, uma extensa variedade de alterações comportamentais associadas a lesões nos lobos frontais tem sido descrita (LHERMITTE, PILLON e SERDARU, 1986; STUSS e BENSON, 1986; LEVIN, EISENBERG e BENTON, 1991; MEGA e CUMMINGS, 1994; LICHTER e CUMMINGS, 2001). Atualmente, alterações comportamentais devido à disfunção frontal são frequentemente relacionadas a um amplo espectro de doenças neurológicas, incluindo traumatismo cranioencefálico (MALLOY e ALOIA, 1998), tumores e acidentes vasculares cerebrais (STUSS e BENSON, 1984) e alguns tipos de demências (NEARY *et al.*, 1998).

Segundo Mesulam (2000), o espectro do comportamento atribuído aos lobos frontais inclui múltiplos domínios. Lesões nessas estruturas podem resultar em disfunção motora (alteração de tônus muscular, liberação de reflexos primitivos, incontínência, acinesia e mutismo), disfunção executiva (desorganização cognitivo-comportamental, perda da geração de hipóteses e resolução de problemas, perda de criatividade), síndrome da abulia frontal (apatia, perda da espontaneidade e curiosidade) e síndrome da desinibição frontal (impulsividade, desinibição, perda do julgamento social).

Descrições anatômicas e funcionais dos lobos frontais continuam a evoluir. Inúmeros modelos de organização e conectividade têm sido descritos na literatura. Mesulam (2000) dividiu os lobos frontais em três setores funcionais que incluem o setor “motor/pré-motor”, o setor “paralímbico” ou córtex pré-frontal e o setor “heteromodal”. De acordo com esse autor, o córtex pré-frontal é uma região de confluência de duas funções maiores: memória de trabalho/funções executivas/atenção (córtex pré-frontal e parietal posterior) e comportamento social (córtex pré-frontal e paralímbico orbitofrontal).

Alexander, DeLong e Strick (1986) descreveram um modelo de circuitos múltiplos para os lobos frontais. A estrutura inclui 5 circuitos paralelos e segregados funcionalmente, cada um deles com uma região específica: área motora suplementar, campos oculares frontais, córtex pré-frontal dorsolateral, córtex orbitofrontal e córtex frontal medial. Estudos têm demonstrado que esses circuitos são diferentes em nível celular (GOLDMAN-RAKIC, 1995; SELEMON e GOLDMAN-RAKIC, 1985). Contudo, lesões nos lobos frontais podem afetar múltiplos circuitos, devido à proximidade dos sistemas.

Cummings (1993) e Mega e Cummings (1994), integrando conhecimentos prévios sobre a anatomofisiologia dos lobos frontais, apresentaram um modelo em que descrevem a conexão das três síndromes clínicas comportamentais dos lobos frontais com os três circuitos fronto-estriato-talâmicos. O circuito pré-frontal dorsolateral tem sido associado à disfunção executiva, enquanto que o circuito pré-frontal orbital tem sido associado à síndrome de desinibição frontal. Já o circuito cingulado anterior tem sido associado a desordens da ativação, comportamento espontâneo e motivação, o que resulta em síndromes como apatia e abulia frontal.

A proposta do teste FrSBe foi, portanto, identificar e quantificar as síndromes comportamentais frontais (apatia, desinibição e disfunção executiva), as quais podem ser indetectáveis em avaliações neuropsicológicas comuns. No presente estudo, no entanto, os dados sugeriram que a manipulação cirúrgica não alterou as funções comportamentais nos pacientes com aneurisma intracraniano não roto submetidos ao procedimento de clipagem microcirúrgica. Essa informação é inédita na literatura.

7.3.3 Impacto das variáveis clínicas e demográficas nas funções cognitivas e comportamentais

No tocante ao impacto do gênero, da idade e da escolaridade nos testes cognitivos e comportamentais, não foram observadas associações com significância estatística entre os deltas escores na ampla maioria dos testes, conforme registrado nas Tabelas 10 a 15.

As associações com significância estatística notadas em alguns subtestes para essas variáveis, de uma maneira geral, evidenciaram melhor desempenho no período pós-operatório tardio em relação ao pré-operatório basal e pequena magnitude de efeito.

No subteste memória visual II do teste WMS III, ambos os gêneros apresentaram melhora no desempenho pós-operatório tardio em relação ao pré-operatório basal. No entanto, o gênero masculino apresentou melhora mais impactante e houve diferença estatística significativa. Apesar de alguns recentes estudos afirmarem que tarefas visoespaciais apresentam diferenças em relação ao gênero (BOYLE *et al.*, 2010; SUN, GAO e HAN, 2010; WANG, KITAYAMA e HAN,

2011), não podemos tirar maiores conclusões no presente estudo, pois a amostra de pacientes masculinos e a magnitude de efeito foram pequenas.

No que diz respeito à idade, como pode-se analisar na Tabela 12, não foi vista diferença estatisticamente significativa na maioria dos testes cognitivos. No subteste memória visual I do teste WMS III, o desempenho dos pacientes acima de 60 anos na avaliação tardia foi superior aos resultados pré-operatórios basais, resultando em delta escore positivo. Já nos pacientes com idade inferior a 60 anos, verificou-se um delta escore de zero, o que mostra desempenho tardio e basal muito similar nesse subteste cognitivo. A magnitude de efeito para essas variáveis foi pequena (0,44). No teste comportamental FrSBe, o desempenho dos pacientes idosos apresentou diferença com significância estatística apenas no subteste FrSBe desinibição, porém a magnitude de efeito da diferença padronizada dos escores deltas foi de -0,49 (pequena). A literatura é escassa e controversa sobre o impacto da idade nas funções cognitivas em pacientes submetidos à clipagem microcirúrgica para aneurismas intracranianos não rotos. Enquanto o estudo de Kubo *et al.* (2010) evidenciou que pacientes idosos não apresentam disfunção cognitiva, o de Ohue *et al.* (2003) mostrou pior desempenho cognitivo nesses pacientes, quando comparados a pacientes mais jovens. Nossos achados cognitivos corroboram os de Kubo *et al.* (2010). Não foram localizados na literatura estudos que justifiquem os achados para os testes comportamentais.

Em relação ao impacto da presença de fatores de risco para doença cerebrovascular (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, diabetes melito) nos testes cognitivos e comportamentais, não houve associação significativa entre essas variáveis na ampla maioria dos testes.

Em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, o desempenho nos testes cognitivos e comportamentais apresentou diferença com significância estatística em relação aos pacientes sem esse diagnóstico apenas nos subtestes QI e FrSBe apatia. Em análise mais específica, percebe-se que a diferença deveu-se ao fato de que, enquanto os pacientes hipertensos apresentaram deltas escores com mínima variação, os não hipertensos exibiram nítida melhora no desempenho pós-operatório em relação aos dados pré-operatórios basais.

A revisão literária sobre o impacto da hipertensão arterial sistêmica na cognição mostra que a maioria das pesquisas indica que a doença é negativamente relacionada à performance nos testes cognitivos (ELIAS *et al.*, 1993; GLYNN *et al.*,

1999; CERVILLA *et al.*, 2000; Van den BERG *et al.* 2009). Algumas publicações, entretanto, não mostram essa associação (POSNER *et al.*, 2002; HASSING *et al.*, 2004). Os resultados do presente estudo estão de acordo com os destes últimos trabalhos. Pacientes hipertensos, de uma maneira geral, não apresentaram pior desempenho cognitivo e comportamental, quando comparados aos sem esse diagnóstico.

Em pacientes tabagistas, observou-se diferença com significância estatística apenas nos subtestes comportamentais FrSBe disfunção executiva e FrSBe total, conforme relatado na seção 6. Em análise mais específica dos dados, observa-se que os pacientes não tabagistas apresentaram pouca variação nos valores de seus deltas escores, enquanto que os tabagistas tiveram mudança mais impactante. A literatura sobre o tema é escassa. Fukunaga *et al.* (2002), avaliando 56 pacientes com aneurismas não rotos, compararam o desempenho cognitivo de 11 fumantes pesados com o de 45 pacientes não fumantes. Os fumantes apresentaram declínio cognitivo pós-operatório com diferença estatisticamente significativa em relação aos não fumantes. Esses dados não são coincidentes com os resultados do presente estudo, onde o desempenho cognitivo dos pacientes tabagistas foi semelhante ao dos pacientes sem esse hábito. Entretanto, conforme já referido, nossa amostra de pacientes tabagistas é pequena para conclusões categóricas. Não foram encontrados na literatura estudos que comparem o teste FrSBe com tabagismo.

7.3.4 Impacto das variáveis cirúrgicas nas funções cognitivas e comportamentais

Relativamente ao impacto da topografia dos aneurismas nos resultados cognitivos e comportamentais, os dados expostos nas Tabelas 16 e 17 evidenciaram que os pacientes com aneurismas localizados no complexo comunicante anterior não apresentaram diferença estatisticamente significativa, quando comparados aos pacientes com aneurismas nas demais topografias. Nossos dados são semelhantes aos de Hillis *et al.* (2000), onde a topografia dos aneurismas, isoladamente, não foi um preditor de alterações cognitivas. Entretanto, Fukunaga *et al.* (1999) e Ohue *et al.* (2003) mostraram resultados diferentes. O estudo de Fukunaga *et al.* (1999) evidenciou pior desempenho cognitivo em 7 dos 8 pacientes tratados com clipagem microcirúrgica para aneurismas não rotos de artéria comunicante anterior, em

comparação aos aneurismas de artéria carótida interna. No entanto, quando comparados com os aneurismas de artéria cerebral média, não foram encontradas associações com significância estatística. No estudo de Ohue *et al.* (2003), por sua vez, 5 de 7 pacientes tratados para aneurismas não rotos do complexo comunicante anterior, ou seja, 71% da amostra apresentaram deterioração das funções neuropsicológicas após a intervenção cirúrgica. Quando comparados com as demais topografias, houve diferença estatística significativa.

Salientamos que a literatura envolvendo aneurismas não rotos é escassa em relação ao impacto da topografia aneurismática nas variáveis cognitivas e nula em relação ao impacto nas funções comportamentais. No entanto, diversos estudos já foram publicados envolvendo aneurismas intracranianos rotos. Para os aneurismas do complexo comunicante anterior, a ruptura pode levar à chamada “síndrome da artéria comunicante anterior”, caracterizada por amnésia, alterações de personalidade, disfunções executivas e confabulações (DeLUCA e DIAMOND, 1995; MARTINAUD *et al.*, 2009; BORSUTZKY *et al.*, 2010). Estudos têm demonstrado que as prováveis causas para a síndrome são os danos cerebrais ocorridos na região pré-frontal basal e nos lobos frontais após a ruptura aneurismática, causados principalmente por alterações vasculoperfusionais das artérias perforantes basais, as quais irrigam o hipotálamo anterior, o septo pelúcido, partes anteriores do giro do cíngulo, o fórnix e o corpo caloso (VANDER LINDEN *et al.*, 1993; DeLUCA, 1993; DeLUCA e DIAMOND, 1995; CHAN, HO e POON, 2002). Nesse contexto, alguns estudos têm sugerido que a clipagem microcirúrgica dos aneurismas de artéria comunicante anterior rotos também pode ser um fator preditor de morbidade cognitiva, quando comparada com o tratamento endovascular ou com outros diferentes controles (FONTANELLA *et al.*, 2003; FRAZER *et al.*, 2007).

No presente estudo, a topografia do aneurisma na artéria comunicante anterior não foi fator preditivo para piora cognitiva ou comportamental. O fato de a amostra de pacientes ter sido pequena, sem dúvidas, pode ter influenciado os resultados. No entanto, isso não os invalida, visto que as únicas duas publicações sobre o tema também envolviam amostra pequena. Sugerimos, portanto, que novos estudos sobre aneurismas não rotos do complexo comunicante anterior e investigação cognitivo-comportamental devem ser realizados para um melhor esclarecimento do assunto.

Em relação às demais topografias de aneurismas analisadas individualmente, tais como artéria carótida interna direita, artéria carótida interna esquerda, artéria cerebral média direita e artéria cerebral média esquerda, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na maioria das variáveis cognitivas e comportamentais, conforme apresentado nas Tabelas 18 e 19. Apenas no subteste memória lógica II do teste WMS III, encontrou-se diferença com significância estatística entre os deltas escores para os aneurismas de artéria carótida interna esquerda, quando comparados aos aneurismas de artéria cerebral média esquerda. No entanto, a magnitude de efeito da diferença padronizada dos deltas escores foi de -0,53 (pequena). Não temos uma justificativa para esse achado isolado. Salientamos que o procedimento de clipagem neurocirúrgica para as topografias em questão foi muito semelhante e envolveu, inclusive, o mesmo hemisfério cerebral. Os estudos de Fukunaga *et al.* (1999), Hillis *et al.* (2000) e Ohue *et al.* (2003) não evidenciam diferenças para essas variáveis.

Quanto ao impacto dos fatores multiplicidade e tamanho dos aneurismas nas funções cognitivas e comportamentais, não foram encontradas associações com significância estatística entre as variáveis estudadas, conforme observado nas Tabelas 20, 21, 23 e 24. O estudo de Ohue *et al.* (2003) foi o único, até hoje, envolvendo aneurismas intracranianos não rotos, a apresentar comparações entre avaliação cognitiva, multiplicidade e tamanho dos aneurismas. Seus resultados corroboram os do presente estudo, ambos sugerindo que o número e o tamanho dos aneurismas não rotos tratados por clipagem microcirúrgica não são fatores preditores para prejuízos cognitivos. Não foram localizados na literatura estudos que comparem multiplicidade e tamanho dos aneurismas não rotos com as funções comportamentais.

Quanto ao tipo de abordagem cirúrgica, avaliou-se o desempenho nos testes cognitivos e comportamentais entre os pacientes submetidos à craniotomia pterional direita ou esquerda. Não houve associações estatisticamente significativas entre as variáveis, conforme exposto na Tabela 22, fato que sugere que a manipulação cirúrgica do hemisfério dominante não interfere nos resultados neuropsicológicos. Não foram encontrados estudos na literatura para fins de comparação.

Em relação ao único paciente que apresentou ruptura aneurismática intraoperatória, analisou-se o seu desempenho nos testes cognitivos comparativamente ao dos demais pacientes tratados cirurgicamente e não foi

observada diferença estatisticamente significativa entre as variáveis, conforme apresentado na Tabela 25. A revisão da literatura sobre o tema mostra, em inúmeros estudos, associação entre hemorragia subaracnóidea e funções cognitivo-comportamentais. *Deficits* cognitivos diversos têm sido referidos em até 50% dos pacientes que apresentaram hemorragia subaracnóidea (KREITER *et al.*, 2002; KING *et al.*, 2006). Há trabalhos demonstrando alterações na memória verbal e não verbal, psicomotricidade, funções executivas, funções visoespaciais, entre outros domínios (HÜTTER *et al.*, 1999; HADJIVASSILIOU *et al.*, 2001). Os fatores de risco sugeridos para a deterioração nos testes são exposição encefálica ao sangue subaracnóideo, parada circulatória intracerebral devido ao ictus, hemorragia intracerebral ou intraventricular, hidrocefalia, vasoespasma difuso e topografia do aneurisma (GROTE e HASSLER, 1988; VILKKI *et al.*, 1990; RICHARDSON, 1991; OGDEN, MEE e HENNING, 1993; STABELL e MAGNAES, 1997; HÜTTER *et al.*, 1999). No presente estudo, a ruptura intraoperatória não determinou consequências cognitivas no único paciente com essa complicação. Acreditamos que o fato de a ruptura ter sido rapidamente resolvida com a clipagem direta do aneurisma, não sendo necessárias manobras de clampeamento arterial temporário, foi determinante.

Ao analisarmos o impacto do possível aprendizado dos cirurgiões ao longo do tempo em relação aos resultados cognitivos e comportamentais dos pacientes do estudo, não foram observadas associações estatisticamente significativas na maior parte das variáveis consideradas. Conforme observado na Tabela 26, apenas nos testes FrSBe apatia e FrSBe total foram encontradas diferenças com relevância estatística, ocorridas entre os desempenhos no segundo e quarto períodos cronológicos do estudo. Entretanto, a análise dos dados mostra que foi no segundo período que os pacientes obtiveram melhor performance nos testes, fato que não sugere influência do aprendizado nos resultados do estudo. Nossos achados são corroborados por alguns estudos da literatura neurocirúrgica, a qual refere que a curva de aprendizado para a clipagem de aneurismas intracranianos não rotos não influencia significativamente os resultados cirúrgicos (WOODROW, BERNSTEIN e WALLACE, 2005; NUSSBAUM *et al.* 2007).

7.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O delineamento utilizado na pesquisa foi ensaio clínico não randomizado com controle intragrupo. Com essa metodologia, os próprios pacientes foram seus controles com avaliações antes e depois da intervenção. Apesar de a literatura epidemiológica referir que estudos com grupo controle externo têm melhor nível de evidência científica, tal fato parcialmente limita, mas não invalida os resultados do presente estudo. Consideramos que o próprio paciente acaba sendo um bom controle de si mesmo, posto que apresenta inexoravelmente as mesmas variáveis clínicas, e os únicos fatores que realmente diferem são a intervenção e o espaço de tempo entre as avaliações.

Outro fato que pode ser visto como limitação foi a proposta de não randomização do estudo. Do ponto de vista epidemiológico, sabe-se que esse fato também reduz o nível de evidência científica. Cabe salientar que o planejamento inicial deste estudo incluía randomização de pacientes com aneurisma intracraniano não roto para o tratamento microcirúrgico ou terapia endovascular. Entretanto, questões éticas impediram as equipes de neurorradiologia intervencionista de participar do projeto. Uma outra forma de randomização considerada, foi a de dividir aleatoriamente os pacientes para um grupo tratamento ou para um grupo observação. Entretanto, em todos os casos que se apresentaram aos autores no período do estudo a intervenção terapêutica foi recomendada.

Quando observamos a literatura neurocirúrgica sobre aneurisma intracraniano não roto e funções cognitivas, percebemos que o delineamento é fator limitante para a maioria dos estudos publicados até o momento. Fukunaga *et al.* (1999), Hillis *et al.* (2000), Ohue *et al.* (2003), Tuffiash, Tamargo e Hillis (2003), Otawara *et al.* (2005) e Kubo *et al.* (2010) utilizaram o mesmo delineamento tipo antes e depois, também não havendo randomização. Em contraste, em ambos os estudos ISUIA, publicados em 1998 e 2003, não foram realizadas avaliações cognitivas pré-operatórias basais, fato muito criticado do ponto de vista científico pela literatura internacional. O grupo de Haug *et al.* (2009) foi o único que comparou a função cognitiva em pacientes com aneurismas de artéria cerebral média não rotos com resultados pré-operatórios desses mesmos pacientes e com um grupo controle externo envolvendo pacientes com aneurismas intracranianos rotos. A metodologia adotada também foi duramente criticada pela comunidade científica. Pacientes com história de hemorragia cerebral

recente não parecem ser um grupo controle externo confiável, pois o sangramento cerebral é um potencial viés de confusão.

Considerando ainda as questões metodológicas, uma outra limitação que merece atenção foi a perda de 10 pacientes no transcurso dos 3 anos de desenvolvimento da pesquisa, configurando, provavelmente, uma das desvantagens da realização de um extenso estudo prospectivo. Nesse tipo de delineamento, as perdas são comuns ao longo do estudo e, caso estejam relacionadas a variáveis de desfecho, poderá ocorrer viés. Entretanto, como se pode observar na Tabela 7, as perdas foram devidas a motivos diversos e não relacionadas ao fator exposição ou desfecho.

Frente às dificuldades metodológicas limitantes encontradas, fica a expectativa para a realização de um novo estudo para melhor evidência científica. A preferência é sempre por um ensaio clínico randomizado, o qual somente poderá ser concretizado caso os conflitos éticos sejam previamente resolvidos.

8 CONCLUSÕES

A análise dos resultados do presente estudo permite que se extraiam as conclusões a seguir elencadas:

- Em pacientes com aneurismas intracranianos incidentais não rotos de circulação cerebral anterior, o tratamento microcirúrgico não alterou as funções cognitivas e comportamentais a curto ou a longo prazo.
- Características clínicas e demográficas, como gênero, idade, escolaridade e presença de fatores de risco para doença cerebrovascular não foram variáveis preditivas para modificar as funções cognitivas e comportamentais dos pacientes submetidos à microcirurgia para aneurismas intracranianos não rotos.
- Fatores característicos próprios dos aneurismas, como topografia arterial, multiplicidade e tamanho não interferiram nas funções cognitivas e comportamentais dos pacientes submetidos à intervenção microcirúrgica para aneurismas intracranianos não rotos.
- O tipo de abordagem neurocirúrgica e a ruptura aneurismática intraoperatória não afetaram os resultados cognitivos e comportamentais dos pacientes submetidos à microcirurgia para aneurismas intracranianos não rotos.
- O tratamento microcirúrgico dos aneurismas intracranianos não rotos de circulação cerebral anterior apresentou eficácia muito alta, associada à baixa taxa de morbimortalidade e à ótima recuperação funcional.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interpretação dos resultados deste estudo requer algumas considerações a respeito do seu posicionamento no contexto neurocirúrgico mundial.

Em primeiro lugar, o estudo é pioneiro ao tratar do tema clipagem microcirúrgica para aneurismas intracranianos não rotos e avaliação das funções comportamentais; houve a utilização do instrumento de avaliação FrSBe, nunca empregado anteriormente na literatura para pacientes com aneurismas intracranianos, o qual forneceu dados de entendimento das funções comportamentais de forma quantitativa; em segundo lugar, foram investigadas as funções cognitivas do grupo de pacientes em três momentos: pré-operatório, pós-operatório precoce (3 meses) e pós-operatório tardio (3 anos); nenhum estudo sobre o tema apresentou dados com seguimento acima de 12 meses e esse fato traz mais uma informação inédita para a literatura neurocirúrgica; em terceiro lugar, foram realizadas associações estatísticas originais, com o intuito de avaliar o impacto das variáveis clínicas, demográficas e cirúrgicas nas funções cognitivas e comportamentais dos pacientes da amostra; em quarto lugar, os dados podem servir de base para comparações com futuras investigações, onde se poderão avaliar novas variáveis, como os fatores sociais e a qualidade de vida.

Salientamos que os nossos objetivos de avaliar o impacto da intervenção microcirúrgica nas funções cognitivas e comportamentais de pacientes com aneurismas intracranianos incidentais não rotos de circulação cerebral anterior foram atingidos.

Ao término do estudo, podemos, agora, transmitir aos nossos pacientes informações mais precisas sobre os riscos cirúrgicos, cognitivos e comportamentais da clipagem microcirúrgica em nosso meio.

Tais fatores certamente ajudarão não só nossa equipe mas também os inúmeros profissionais atuantes em neurocirurgia vascular na tomada de complexas decisões terapêuticas a serem confrontadas no futuro.

REFERÊNCIAS

- Abruzzo T, Shengelaia GG, Dawson RC 3rd, Owens DS, Cawley CM, Gravanis MB. Histologic and morphologic comparison of experimental aneurysms with human intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(7):1309-14.
- Adamson J, Humphries SE, Ostergaard JR, Voldby B, Richards P, Powell JT. Are cerebral aneurysms atherosclerotic? *Stroke* 1994; 25:963-6.
- Akiyama Y, Houkin K, Nozaki K, Hashimoto N. Practical decision-making in the treatment of unruptured cerebral aneurysm in Japan: the U-CARE study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30(5):491-9.
- Akyüz M, Tuncer R, Yilmaz S, Sindel T. Angiographic follow-up after surgical treatment of intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(3):245-50.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9:357-81.
- Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S. Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 2010; 41(7):1471-6.
- Anderson GB, Steinke DE, Petruk KC, Ashforth R, Findlay JM. Computed tomographic angiography versus digital subtraction angiography for the diagnosis and early treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999; 45:1315-22.
- Anson JA, Lawton MT, Spetzler RF. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. *J Neurosurg* 1996; 84:185-93.
- Ardila A e Ostrosky-Solís F. Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico. Mexico: Editorial Trillas, 1996.

Austin G, Fisher S, Dickson D, Anderson D, Richardson S. The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms. *Ann Clin Lab Sci* 1993; 23:97-105.

Bederson JB, Connolly ES, Batjer H, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009; 40:994-1025.

Bertolucci PHF, Brucki SMD, Compacci S, Juliano Y. O Mini-exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatria* 1994; 52:1-7.

Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, van den Berg LH, Mane S, Mason CE, Choi M, Gaál E, Bayri Y, Kolb L, Arlier Z, Ravuri S, Ronkainen A, Tajima A, Laakso A, Hata A, Kasuya H, Koivisto T, Rinne J, Ohman J, Breteler MM *et al.* Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet* 2008; 40:1472-7.

Bohman LE, Winn HR, LeRoux PD. Surgical decision making for the treatment of intracranial aneurysms. In: Winn HR. editor. *Youmans Neurological Surgery* 6th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.

Bonita R, Thomson S. Subarachnoid hemorrhage: epidemiology, diagnosis, management, and outcome. *Stroke* 1985; 16:591-4.

Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke* 1986; 17:831-5.

Bonneville F, Sourour N, Biondi A. Intracranial aneurysms: an overview. *Neuroimaging Clin N Am* 2006; 16:371-82.

Borsutzky S, Fujiwara E, Brand M, Markowitsch HJ. Susceptibility to false memories in patients with ACoA aneurysm. *Neuropsychologia* 2010; 48(10):2811-23.

Böttger S, Prosiegel M, Steiger HJ, Yassouridis A. Neurobehavioural disturbances, rehabilitation outcome, and lesion site in patients after rupture and repair of anterior communicating artery aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(1):93-102.

Boyle GJ, Neumann DL, Furedy JJ, Westbury HR. Sex differences in verbal and visual-spatial tasks under different hemispheric visual-field presentation conditions. *Percept Mot Skills* 2010; 110(2):396-410.

Britz GW, Winn HR. The natural history of cerebral aneurysms. In: Winn HR. editor. *Youmans Neurological Surgery* 6th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.

Bromberg JEC, Rinkel GJE, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijndicks EF, van Gijn J. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1995; 311:288-9.

Brucki SM, Malheiros SM, Okamoto IH, Bertolucci PH. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55(1):56-61.

Butler WE, Barker FG II, Crowell RM. Patients with polycystic kidney disease would benefit from routine magnetic resonance angiographic screening for intracerebral aneurysms: a decision analysis. *Neurosurgery* 1996; 38:506-16.

Byrne JY, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999; 90:656-63.

Cervilla JA, Prince M, Joels S, Lovestone S, Mann A. Longterm predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 66-71.

Chan A, Ho S, Poon WS. Neuropsychological sequelae of patients treated with microsurgical clipping or endovascular embolization for anterior communicating artery aneurysm. *Eur Neurol* 2002; 47(1):37-44.

Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Johnson AM, Gabow PA, Kaehny WD. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992; 327:916-20.

Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2003; 52:624-31.

Chemale IM. Considerações hemodinâmicas sobre abordagem dos aneurismas da artéria comunicante anterior. *J Bras Neurocirurg* 1996; 7(2):22-30.

Costa DI, Azambuja LS, Portuguese MW, Da Costa JC. Avaliação neuropsicológica da criança. *Jornal de Pediatria* 2004; 80(2):S111-6.

Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50(8):873-80.

Dandy WE. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: cured by operation. *Ann Surg* 1938; 107:654-9.

David AD, Vishten AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 91:396-401.

Dean RS e Woodcock RW. The WJ-R and Bateria-R neuropsychological assessment. *Research Report* 2008; 3.

De Braekeleer M, Pérusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J. A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 1996; 60:99-104.

Dehdashti AR, Rufenacht DA, Delavelle J, Reverdin A, de Tribolet N. Therapeutic decision and management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage based on computed tomographic angiography. *Br J Neurosurg* 2003; 17:46-53.

DeLuca J. Predicting neurobehavioral patterns following anterior communicating artery aneurysm. *Cortex* 1993; 29(4):639-47.

DeLuca J, Diamond BJ. Aneurysm of the anterior communicating artery: A review of neuroanatomical and neuropsychological sequelae. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995; 17:100-21.

Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolese C, Amat D. Management of unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Res* 1996; 18:39-44.

De Santis A, Laiacona M, Barbarotto R, De Divitiis O, Migliore M, Capitani E. Neuropsychological outcome of operated cerebral aneurysms: prognostic factors on 148 patients. *Acta Neurol Scand* 1998; 97(6):393-7.

Deshmukh VR, Kakarla UK, Figueiredo EG, Zabramski JM, Spetzler RF. Long-term clinical and angiographic follow-up of unclippable wrapped intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2006; 58(3):434-42.

Dickey P, Nunes J, Bautista C, Goodrich I. Intracranial aneurysms: size, risk of rupture, and prophylactic surgical treatment. *Conn Med* 1994; 58:583-6.

Dott NM. Intracranial aneurysms: cerebral arterioradiography: surgical treatment. *Edinb Med J* 1933; 40:219-34.

el-Beltagy M, Muroi C, Roth P, Fandino J, Imhof HG, Yonekawa Y. Recurrent intracranial aneurysms after successful neck clipping. *World Neurosurg* 2010; 74(4-5):472-7.

Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 353-64.

Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsuruda J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA. Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet* 2003; 114:250-5.

Fernandez Zubillaga A, Guglielmi G, Vinüela F, Duckwiler GR. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *Am J Neuroradiol* 1994; 15:815-20.

Ferns SP, Sprengers ME, van Rooij WJ, Rinkel GJ, van Rijn JC, Bipat S, Sluzewski M, Majoie CB. Coiling of intracranial aneurysms: a systematic review on initial occlusion and reopening and retreatment rates. *Stroke* 2009; 40(8):523-9.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.

Fontanella M, Perozzo P, Ursone R, Garbossa D, Bergui M. Neuropsychological assessment after microsurgical clipping or endovascular treatment for anterior communicating artery aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145(10):867-72.

Foroud T, Sauerbeck L, Brown R, Anderson C, Woo D, Kleindorfer D, Flaherty ML, Deka R, Hornung R, Meissner I, Bailey-Wilson JE, Langefeld C, Rouleau G, Connolly ES, Lai D, Koller DL, Huston J 3rd, Broderick JP. Familial Intracranial Aneurysm Study Investigators. Genome screen in familial intracranial aneurysm. *BMC Med Genet* 2009; 10:3.

Frazer D, Ahuja A, Watkins L, Cipolotti L. Coiling versus clipping for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. *Neurosurgery* 2007; 60(3):434-42.

Fukunaga A, Uchida K, Hashimoto J, Kawase T. Neuropsychological evaluation and cerebral blood flow study of 30 patients with unruptured cerebral aneurysms before and after surgery. *Surg Neurol* 1999; 51:132-9.

Fukunaga A, Kawase T, Kashima H, Hashimoto J, Uchida K. Effects of habitual cigarette smoking on higher cortical function in patients with unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42(10):419-25.

Gaist D, Vaeth M, Tsiropoulos I, Christensen K, Corder E, Olsen J, Sørensen HT. Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *BMJ* 2000; 320:141-5.

Gauvrit JY, Caron S, Taschner CA, Lejeune JP, Pruvo JP, Leclerc X. Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: long-term imaging follow-up with contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *J Neurosurg* 2008; 108(3):443-9.

Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA* 1999; 281: 438-45.

Goldman-Rakic PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 769:71-83.

Grace J, Malloy PF. FrSBe. Frontal Systems Behavior Scale. Professional Manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc. (PAR), 2001.

Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22:654-61.

Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: an international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology* 2000; 55:658-62.

Hadeishi H, Yasui N, Suzuki A. Risks of surgical treatment for unruptured intracranial aneurysms. *No Shinkei Geka* 1991; 19:945-9.

Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, Byrne J, Battersby RD, Oxbury S, Crewswell CS, Burkitt E, Stokes NA, Paul C, Mayes AR, Sagar HJ. Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. *Neurology* 2001; 56(12):1672-7.

Harlow J. Passage of an iron bar through the head. *Boston Medical and Surgical Journal* 1848; 39:389-93.

Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, McClearn G, Johansson B. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing* 2004; 33(4):355-61.

Haug T, Sorteberg A, Sorteberg W, Lindegaard KF, Lundar T, Finset A. Surgical repair of unruptured and ruptured middle cerebral artery aneurysms: impact on cognitive functioning and health-related quality of life. *Neurosurgery* 2009; 64(3):412-22.

Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Grétarsdottir S, Steinthorsdottir V, Manolescu A, Jones GT, Rinkel GJ, Blankensteijn JD, Ronkainen A, Jääskeläinen JE, Kyo Y, Lenk GM, Sakalihasan N, Kostulas K, Gottsäter A, Flex A, Stefansson H, Hansen T, Andersen G, Weinsheimer S, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Shah SH *et al*. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet* 2008; 40:217-24.

Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Felber S, Brew S, Kuehne D. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery* 2004; 54(2):268-80.

Hillis AE, Anderson N, Sampath P, Rigamonti D. Cognitive impairments after surgical repair of ruptured and unruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:608-15.

Hoh BL, Cheung AC, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Ogilvy CS. Results of a prospective protocol of computed tomographic angiography in place of catheter angiography as the only diagnostic and pretreatment planning study for cerebral aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery* 2004; 54:1329-42.

Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28:660-664.

Hütter BO, Gilsbach JM. Which neuropsychological deficits are hidden behind a good outcome (Glasgow = 1) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery* 1993; 33(6):999-1005.

Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. Cognitive deficits in the acute stage after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998; 43(5):1054-65.

Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 72:157-74.

Huston III J, Torres VE, Wiebers DO, Schievink WI. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease by magnetic resonance angiography. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2135-41.

Iida H, Naito T, Hondo H, Demachi H, Aoki S. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease detected by MR angiography: screening and treatment. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40:42-7.

Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke* 1989; 20:718-24.

Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1990; 34:361-5.

Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takaya M, Moritake K. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke* 1995; 26:761-6.

Inagawa T. Incidence and risk factors for multiple intracranial saccular aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151(12):1623-30.

International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of neurosurgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339:1725-33.

International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J III, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassel NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 2003; 362:103-10.

Jang EW, Jung JY, Hong CK, Joo JY. Benefits of surgical treatment for unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49(1):20-5.

Jayaraman T, Berenstein V, Li X, Mayer J, Silane M, Shin YS, Niimi Y, Kiliç T, Gunel M, Berenstein A. Tumor necrosis factor alpha is a key modulator of inflammation in cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2005; 57(3):558-64

Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1(7905):480-4.

Johnston SC, Higashida RT, Barrow DL, Caplan LR, Dion JE, Hademenos G, Hopkins LN, Molyneux A, Rosenwasser RH, Vinuela F, Wilson CB. Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology. *Stroke* 2002; 33(10):2536-44.

Juvela S, Hillborn M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993; 24:639-46.

Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000; 93:379-87.

Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke* 2000; 31(2):392-7.

Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow up study. *Stroke* 2001; 32:485-91.

Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* 2003; 34(1):16-21.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Fundamentos da neurociência e do comportamento*. Rio de Janeiro: Prentice-Hall do Brasil; 1997.

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

Kassel NF, Torner JC, Haley C, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: Part 1 – overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73:18-36.

Kataoka K, Taneda M, Asai T, Yamada Y. Difference in nature of ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Lancet* 2000; 355(9199):203.

Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. *MJM* 2006; 9(2):141-6.

Kheireddin AS, Filatov IuM, Belousova OB, Pilipenko IuV, Zolotukhin SP, Sazonov IA, Zarzur KhKh. Intraoperative rupture of cerebral aneurysm--incidence and risk factors. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 2007; (4):33-8.

King JT Jr, Tsevat J, Roberts MS. Preference-based quality of life in patients with cerebral aneurysms. *Stroke* 2005; 36:303-9.

King JT, DiLuna ML, Cicchetti D, Tsevat J, Roberts MS. Cognitive functioning in patients with cerebral aneurysms measured with the mini mental state examination and the telephone interview for cognitive status. *Neurosurgery* 2006; 59(6):803-11.

Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, Wada J, Kawano H, Kato I, Sinkawa A, Ohmura T, Iwamoto H, Omae T. Incidence and prognosis of subarachnoid hemorrhage in a Japanese rural community. *Stroke* 1989; 20:1150-5.

Knekt P, Reunanen A, Aho K, Heliövaara M, Rissanen A, Aromaa A, Impivaara O. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:933-9.

Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the first annual J. Lawrence Pool Memorial Research Symposium – controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2008; 62(1):183-94.

Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H. Cerebral aneurysm arising at nonbranching sites. An experimental study. *Stroke* 1997; 28:398-403.

Krex D, Schackert HK, Schackert G. Genesis of cerebral aneurysms – an update. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143:429-48.

Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, Du YE, Stern Y, Connolly ES, Mayer SA. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002; 33(1):200-8.

Krisht AF, Gomez J, Partington S. Outcome of surgical clipping of unruptured aneurysms as it compares with a 10-year nonclipping survival period. *Neurosurgery* 2006; 58(2):207-16.

Kubo Y, Ogasawara K, Kashimura H, Otawara Y, Kakino S, Sugawara A, Ogawa A. Cognitive function and anxiety before and after surgery for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. *World Neurosurgery* 2010; 73(4):350-3.

Laaksamo E, Tulamo R, Baumann M, Dashti R, Hernesniemi J, Juvela S, Niemelä M, Laakso A. Involvement of mitogen-activated protein kinase signaling in growth and rupture of human intracranial aneurysms. *Stroke* 2008; 39(3):886-92.

Ladouceur AK, Shizadi A, Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. In: Winn HR. editor. *Youmans Neurological Surgery* 6th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.

Le Blanc R, Melanson D, Tampieri D, Guttmann RD. Familial cerebral aneurysms: a study of 13 families. *Neurosurgery* 1995; 37:633-9.

Le Blanc R. *De novo* formation of familial cerebral aneurysms: case report. *Neurosurgery* 1999; 44:871-7.

Leipzig TJ, Morgan J, Horner TG, Payner T, Redelman K, Johnson CS. Analysis of intraoperative rupture in the surgical treatment of 1694 saccular aneurysms. *Neurosurgery* 2005; 56(3):455-68.

Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL. Frontal lobe function and dysfunction. New York: Oxford University Press, 1991.

Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 3ed. New York: Oxford University Press; 1995.

Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol* 1986; 19(4):326-34.

Lichter DG, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neuropsychiatric disorders. New York: Guilford, 2001.

Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992; 23:1242-9.

Lozano AM, Leblanc R. Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1987; 66:522-8.

Lundy-Ekman L. Neurociência: Fundamentos para reabilitação. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.

Luria AR. Fundamentos de neuropsicologia. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1981.

MacDonald RL, Stoodley M, Weir B. Intracranial aneurysms. *Neurosurgery Quarterly* 2001; 11(3):181-98.

Malloy PF, Aloia M. Frontal Lobe Dysfunction in Traumatic Brain Injury. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998; 3(3):186-94.

Mansur LL, Radanovic M, Araújo GC, Taquemori LY, Greco LL. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* 2006; 18(1):13-20.

Martinaud O, Perin B, Gérardin E, Proust F, Bioux S, Gars DL, Hannequin D, Godefroy O. Anatomy of executive deficit following ruptured anterior communicating artery aneurysm. *Eur J Neurol* 2009; 16(5):595-601.

Maurice-Williams RS, Willison JR, Hatfield R. The cognitive and psychological sequelae of uncomplicated aneurysm surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(4):335-40.

Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25:2315-38.

McDougall CG, Halbach VV, Dowd CF, Higashida RT, Larsen DW, Hieshima GB. Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using electrolytically detachable coils. *J Neurosurg* 1996; 84:393-9.

Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6(4):358-70.

Meng H, Wang Z, Hoi Y, Gao L, Metaxa E, Swartz DD, Kolega J. Complex hemodynamics at the Apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke* 2007; 38:1924-31.

Mesulam M. Principles of behavioral and cognitive neurology. New York: Oxford University Press, 2000.

Miotto EC, Sato J, Lucia MCS, Camargo CHP, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010; 32(3):279-82.

Molyneux A, Kerr RSC, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold J, Sandercock P. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet* 2005; 366:809-17.

Moroi J, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N. Morbidity and mortality from surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms at Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita. *Neurosurgery* 2005; 56:224-31.

Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Viñuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 2003; 98(5):959-66.

Nascimento E. Adaptação da Terceira edição da escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS III) para uso no contexto brasileiro. *Temas em Psicologia* 1998; 6(3):263-70.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51(6):1546-54.

Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, Bynevelt M, ApSimon H, McAuliffe W. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke* 2002; 33(1):210-7.

Nitrini R, Caramelli P, Mansur L. *Neuropsicologia: das Bases Anatômicas À Reabilitação*. 1. ed. São Paulo: Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996.

Norrgård Ö, Ängquist KA, Fodstad, Forsell A, Lindberg M. Intracranial aneurysms and hereditary. *Neurosurgery* 1987; 20:236-9.

Nussbaum ES, Madison MT, Myers ME, Goddard J. Microsurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms. A consecutive surgical experience consisting of 450 aneurysms treated in the endovascular era. *Surg Neurol* 2007; 67(5):457-64.

Ogden J, Mee EW, Henning M. A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1993; 33:572-87.

Ogilvy CS, Carter BS. Stratification of outcome for surgically treated unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2003; 52:82-8.

Ohue S, Oka Y, Kumon Y, Ohta S, Sakaki S, Hatakeyama T, Shiraiishi T, Takeda S, Ohnishi T. Importance of neuropsychological evaluation after surgery in patients with unruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 2003; 59:269-76.

Olson J, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H. Genome scan for intracranial aneurysm susceptibility loci using Finnish families. *Am J Hum Genet* 1998; 63:A17.

Olson JM, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H, Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyänen M, Kim LL, Tromp G. Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet* 2002; 3:7.

Olsson S, Csajbok LZ, Jood K, Nylén K, Nellgård B, Jern C. Association between genetic variation on chromosome 9p21 and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(4):384-8.

Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I. Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 2001; 69:804-19.

Ortiz-Velásquez R, Caldas JGMP, Suegama PH, Magnani M, Santos-Franco JA, Mercado-Pimentel R, Tanaka LY, Salvadori MC. Microscopia de força atômica no estudo da superfície endotelial de bifurcações arteriais cerebrais humanas. *Arq Bras Neurocir* 2009; 28(1):1-8.

Orz Y, Kobayashi S, Osawa M, Tanaka Y. Aneurysm size: a prognostic factor for rupture. *Br J Neurosurg* 1997; 11(2):144-9.

Orz YI, Hongo K, Tanaka Y, Nagashima H, Osawa M, Kyoshima K, Kobayashi S. Risks of surgery for patients with unruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 2000; 53(1):21-7.

Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Yamadate K. Cognitive function before and after surgery in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 2005; 36(1): 142-3.

Pereira-Filho AA, Pereira AG, Faria MB, Lima LCS, Portuguese MW, Kraemer JL. Microsurgical clipping in forty patients with unruptured anterior cerebral circulation aneurysms: an investigation into cognitive outcome. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(5):770-4.

Phillips LH, Whisnant JP, O'Fallon Wm, Sundt TM Jr. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* 1980; 30:1034-40.

Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002; 58: 1175-81.

Pritchard C, Foulkes L, Lang DA, Neil-Dwyer G. Psychosocial Outcomes for Patients and Carers after Subarachnoid Hemorrhage. *Br J Neurosurg* 2001; 15:456-63.

Raaymakers TW, Rinkel GJ, LimburgM, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29:1531-8.

Raaymakers TW. Functional outcome and quality of life after angiography and operation for unruptured intracranial aneurysms. On behalf of the MARS Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(5):571-6.

Raghavan MI, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg* 2005; 102:355-62.

Rahman M, Ogilvy CS, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Siddiqui AH, Bulsara KR, Kim LJ, Riina HA, Mocco J, Hoh BL. Unruptured cerebral aneurysms do not shrink when they rupture: multicenter collaborative aneurysm study group. *Neurosurgery* 2011; 68(1):155-60.

Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 1993; 50:265-8.

Rasmussen PA, Mayberg MR. Defining the natural history of unruptured aneurysms. *Stroke* 2004; 35(1):232-3.

Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003; 34(6):1398-403.

Rhoton AL, Saeki N, Perlmutter D, Zeal. Microsurgical anatomy of common aneurysms sites. *Clin Neurosurg* 1979; 26:248-306.

Ribas, GC. *Temas Atuais de Neurocirurgia. Aneurismas intracranianos e hemorragia meníngea*. São Paulo: Sociedade de Neurocirurgia do Estado de São Paulo, 2005.

Richardson JTE. Cognitive performance following rupture and repair of intracranial aneurysm. *Acta Neurol Scand* 1991; 83:110-22.

Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *Stroke* 1998; 29:251-6.

Ronkainen A, Hernesniemi J, Tromp G. Special features of familial intracranial aneurysms: report of 215 familial aneurysms. *Neurosurgery* 1995a; 37:43-7.

Ronkainen A, Puranen MI, Hernesniemi JA, Vanninen RL, Partanen PL, Saari JT, Vainio PA, Ryyänänen M. Intracranial aneurysms: MR angiographic screening in 400 asymptomatic individuals with increased familial risk. *Radiology* 1995b; 195:35-40.

Rosenorn J, Eskesen V. Patients with ruptured intracranial saccular aneurysms: clinical features and outcome according to the size. *Br J Neurosurg* 1994; 8(1):73-8.

Rowe AJ, Finlay HM, Canham PB. Collagen biomechanics in cerebral arteries and bifurcations assessed by polarizing microscopy. *J Vas Res* 2003; 40:406-15.

Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 2001; 32:1998-2004.

Ruggieri PM, Poulos N, Masaryk TJ, Ross JS, Obuchowski NA, Awad IA, Braun WE, Nally J, Lewin JS, Modic MT. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. *Radiology* 1994; 191:33-9.

Ryu CW, Kwon OK, Koh JS, Kim EJ. Analysis of aneurysm rupture in relation to the geometric indices: aspect ratio, volume, and volume-to-neck ratio. *Neuroradiology* 2011; 53(11):883-9.

Sandvei MS, Romundstad PR, Muller TB, Vatten L, Vik A. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway. *Stroke* 2009; 40:1958-62.

Santiago-Sim T, Kim DH. Pathobiology of intracranial aneurysms. In: Winn HR. editor. Youmans Neurological Surgery 6th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.

Schievink WI, Limburg M, Dreissen JJr, Peeters FLM, Ter Berg HWM. Screening for unruptured familial intracranial aneurysms: subarachnoid hemorrhage 2 years after angiography negative for aneurysms. *Neurosurgery* 1991; 29:434-8.

Schievink WI, Prakash UBS, Piepgras DG, Mokri B. α 1-Antitrypsin deficiency in intracranial aneurysms and cervical artery dissection. *Lancet* 1994a; 343:452-3.

Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, Piepgras DG, Michels VV. On the inheritance of intracranial aneurysms. *Stroke* 1994b; 25:2028-37.

Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg* 1995a; 83:426-9.

Schievink WI, Wijdicks EFM, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1995b; 45:871-4.

Schievink WI, Katzmann JA, Piepgras DG, Schaid DJ. Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1996; 84:781-4.

Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997; 336(1):28-41.

Seibert B, Tummala RP, Chow R, Faridar A, Mousavi SA, Divani AA. Intracranial aneurysms: review of current treatment options and outcomes. *Front Neurol* 2011; 2(45):1-11.

Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1985; 5(3):776-94.

Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, Morita A, Kirino T. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke* 2004; 2500-5.

Siviero MO, Mathis ME, Certain JF, Fuentes D, Lopes AC, Hounie AG, Miguel EC. Escala de Personalidade Frontal - Ambulatório de adultos do PROTOC (Projeto Transtorno do Espectro Obsessivo-Compulsivo). Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo - 1a versão, 2003.

Solomon RA, Fink ME, Pile-Spellman J. Surgical management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1994; 80:440-6.

Spetzger U, Gilsbach JM. Results of early aneurysm surgery in poor-grade patients. *Neurol Res* 1994; 16:27-30.

Stabell KE, Magnaes B. Neuropsychological course after surgery for intracranial aneurysms: a prospective study and a critical review. *Scand J Psychol* 1997; 38:127-37.

Standhardt H, Boecher-Schwarz H, Gruber A, Benesch T, Knosp E, Bavinzski G. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: short- and long-term results of a single-centre series. *Stroke* 2008; 39(3):899-904.

St Jean P, Hart B, Webster M, Steed D, Adamson J, Powell J, Ferrell R. Alpha-1-antitrypsin deficiency in aneurysmal disease. *Hum Hered* 1996; 46:92-97.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; 18:643-62.

Stuss DT, Benson DF. *The frontal lobes*. New York: Raven Press, 1986.

Sun Y, Gao X, Han S. Sex differences in face gender recognition: an event-related potential study. *Brain Res* 2010; 1327:69-76.

Swietaszczyk C, Maciaczyk J, Tafil-Klawe M, Kasprzak HA. What is the origin of cerebral aneurysms? *Prz Lek* 2004; 61:115-9.

Takenaka K, Yamakawa H, Sakai N, Yoshimura S, Murase S, Okumura A, Nakatani K, Kimura T, Nishimura Y, Yoshimi N, Sakai N. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in intracranial saccular aneurysm individuals. *Neurol Res* 1998; 20:607-11.

Takenaka K, Sakai H, Yamakawa H, Yoshimura S, Kumagai M, Yamakawa H, Nakashima S, Nozawa Y, Sakai N. Polymorphism of the endoglin gene in patients with intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 90:935-8.

Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg* 1995; 83:812-9.

Terminologia Anatômica Internacional. Sociedade Brasileira de Anatomia. São Paulo: Editora Manole, 2011.

Thornton J, Bashir Q, Aletich VA, Debrun GM, Ausman JI, Charbel FT. What percentage of surgically clipped intracranial aneurysms have residual necks? *Neurosurgery* 2000; 46(6):1294-8.

Tidswell P, Dias PS, Sagar HJ, Mayes AR, Battersby RD. Cognitive outcome after aneurysm rupture: relationship to aneurysm site and perioperative complications. *Neurology* 1995; 45(5):875-82.

Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14(2):167-77.

Tosi SMVD, Rossetti MO e Rabelo IS. STROOP – Adaptação Brasileira do Teste das Cores e Palavras. São Paulo, SP: 2007.

Toth M, Nadasy GL, Nyar I, Kerenyi T, Monos E. Are there systemic changes in the arterial biomechanics of intracranial aneurysm patients? *Pflugers Arch* 2000; 439:573-8.

Towgood K, Ogden JA, Mee E. Neurological, neuropsychological, and psychosocial outcome following treatment of unruptured intracranial aneurysms: a review and commentary. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10(1):114-34.

Towgood K, Ogden JA, Mee E. Psychosocial effects of harboring an untreated unruptured intracranial aneurysm. *Neurosurgery* 2005; 57(5):858-65.

Tuffiash E, Tamargo R, Hillis A. Craniotomy for treatment of unruptured aneurysms is not associated with long-term cognitive dysfunction. *Stroke* 2003; 34:2195-9.

Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T. Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke* 2001; 32(5):1191-4.

Ujiie H, Tachibana H, Hiramatsu O, Hazel AL, Matsumoto T, Ogasawara Y, Nakajima H, Hori T, Takakura K, Kajiya F. Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999; 45(1):119-29.

Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery* 2001; 48(3):495-502.

Van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RP, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(5):470-81.

Vander Linden M, Bruyer R, Roland J, Schils JP. Proactive interference in patients with amnesia resulting from anterior communicating artery aneurysm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1993; 15:525-36.

van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369:306-18.

van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124:249-78.

Veiga JCE, Conti MLM. Aneurismas intracranianos incidentais. In: Tedeschi H e Pereira CU. Editores. Doenças Cerebrovasculares: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

Vilkki J, Holst P, Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Social outcome related to cognitive performance and computed tomographic findings after surgery for a ruptured intracranial aneurysm. *Neurosurgery* 1990; 26:579-84.

Wang J, Kitayama S, Han S. Sex difference in the processing of task-relevant and task-irrelevant social information: an event-related potential study of familiar face recognition. *Brain Res* 2011; 1408:41-51.

Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD. Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case-control study. *Arch Neurol* 1995; 52(2):202-4.

Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - 3rd Edition (WAIS-3[®]) San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 1997.

_____. Wechsler Memory Scale[®] - Third edition - (WMS---III). San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 1997.

_____. Wechsler Memory Scale[®] - Third edition - (WMS---III). Versão para língua portuguesa. Portugal: EDIPSICO - edições e investigação em psicologia, 2008.

Weir B, Disney L, Karrison T. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg* 2002; 96(1):64-70.

White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001; 219(3):739-49.

Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM, O'Fallon WN. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1987; 66:23-9.

Wiebers DO, Torres VE. Screening for unruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992; 327:953-5.

Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003; 227(2):522-8.

Wirth FP, Laws ER Jr, Piepgras D, Scott RM. Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1983; 12:507-11.

Woodrow SI, Bernstein M, Wallace MC. Safety of intracranial aneurysm surgery performed in a postgraduate training program: implications for training. *J Neurosurg* 2005; 102(4):616-21.

Yasargil MG. *Microneurosurgery*. New York: Thieme, 1984.

Yong-Zhong G, van Alphen HA. Pathogenesis and histopathology of saccular aneurysms: review of the literature. *Neurol Res* 1990; 12(4):249-55.

Yoon S, Tromp G, Vongpunsawad S, Ronkainen A, Juvonen T, Kuivaniemi H. Genetic analysis of MMP3, MMP9, and PAI-1 in Finnish patients with abdominal aortic or intracranial aneurysms. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265:563-8.

Yurt A, Vardar E, Selcuki M, Erturk AR, Ozbek G, Atci B. Biomarkers of connective tissue disease in patients with intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci* 2010; 17:1119-21.

Zipfel GJ, Dacey RG. Update on the management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus* 2004; 17(5):E2.

ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – Justificativa e Objetivos da Pesquisa:

Um aneurisma cerebral é uma doença na qual um vaso sanguíneo encontra-se anormalmente dilatado no cérebro. A ruptura do aneurisma é perigosa e geralmente causa sangramento dentro do cérebro, podendo causar morte. Após o diagnóstico, o aneurisma cerebral deve ser tratado o mais brevemente possível. A cirurgia tradicional consiste na colocação de cliques para aneurisma cerebral, que proporcionam a oclusão do mesmo, a fim de evitar o seu rompimento. Nos últimos anos, alguns estudos começaram a discutir sobre as funções cognitivas após o tratamento dos aneurismas cerebrais. O objetivo desse trabalho é analisar, em amostra da população brasileira, se as funções cognitivas se alteram após o tratamento cirúrgico dos aneurismas cerebrais.

II – Procedimentos:

Ao participar da pesquisa, o paciente responderá a um questionário padronizado e se submeterá a testes neuropsicológicos específicos, onde serão analisados raciocínio, atenção, aprendizagem, memória verbal e visual, de curto e longo-prazo, funções executivas, linguagem, organização viso-espacial, orientação espaço-temporal, inteligência geral, assim como uma variedade de funções perceptuais e motoras.

III – Desconfortos / Riscos:

O paciente será submetido a duas extensas baterias de testes cognitivos com duração individual total de aproximadamente 3 horas. O risco desta situação é mínimo.

IV – Benefícios:

O principal benefício é ajudar a medicina a entender se as funções cognitivas se alteram após o tratamento dos aneurismas cerebrais. Além disso, caso sejam diagnosticadas alterações cognitivas antes ou depois do procedimento cirúrgico, os pacientes terão disponibilidade de tratamento médico e serão acompanhados pelos autores desse estudo.

V – Garantias:

Ressalta-se que a concordância ou não em participar deste estudo não implica em qualquer modificação no tratamento a que os pacientes serão submetidos.

Reforça-se a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou qualquer dúvida acerca dos riscos e benefícios da pesquisa. Garante-se a qualquer momento a solicitação de exclusão do estudo, bem como a total confidencialidade dos dados. Garante-se também que todos os custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Se houver novas dúvidas acerca do estudo, os pacientes poderão contatar a qualquer momento o pesquisador responsável Dr. Arthur A. Pereira Filho no telefone (51) 98991992, o Coordenador do estudo Dr. Jorge Luiz Kraemer no telefone (51) 32148200, a Orientadora do estudo Dra. Mirna Wetters Portuêz no telefone (51) 33203318 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS no telefone (51) 33203345.

O abaixo assinado e identificado, sob responsabilidade do pesquisador que assina este documento, declara ter recebido explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade, e declara que recebeu cópia do presente Termo de Consentimento.

Porto Alegre, ____ de _____ 20 ____.

_____	_____	_____
Assinatura do paciente	Nome	Data
_____	_____	_____
Pesquisador	Nome	Data
_____	_____	_____
Testemunha	Nome	Data

ANEXO II

MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

Anotar a data do exame	/	/	/	/
ORIENTAÇÃO (1 ponto por resposta certa) 10 pontos				
Dia da semana (01 ponto)				
Mês (01 ponto)				
Dia do mês (01 ponto)				
Ano (01 ponto)				
Hora aproximada (01 ponto)				
Local onde estamos (específico) (01 ponto)				
Este local fica onde? (instituição; clínica) (01 ponto)				
Bairro ou rua próxima (01 ponto)				
Cidade (01 ponto)				
Estado (01 ponto)				
REGISTRO 3 pontos				
Mencione três palavras não relacionadas (PÊRA, MESA, CENTAVO) E PEÇA PARA REPETIR. De um ponto para cada resposta correta.				
Repita até que ele aprenda e diga que mais adiante você irá perguntar novamente.				
ATENÇÃO E CÁLCULO 5 pontos				
Série de "7". De 100 peças para subtrair 7. Repita sucessivamente até completar cinco subtrações. Dê um ponto para cada acerto.				
MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO 3 pontos				
Peça para repetir as três palavras. Retire 1 ponto para cada objeto não citado.				
LINGUAGEM 9 pontos				
Aponte o <i>lápiz</i> e o <i>relógio</i> e peça para nomeá-los (2 pontos)				
Peça para repetir: <i>nem aqui, nem ali, nem lá.</i> (1 ponto)				
Peça para seguir um comando em três etapas: <i>Pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio; ponha no chão.</i> (3 pontos)				
Peça para seguir o comando escrito no papel: <i>Feche os olhos.</i> (1 ponto)				
Escreva uma sentença com sujeito, verbo e predicado (1 ponto)				
Peça para copiar o desenho (1 ponto)				
TOTAL:				

ANEXO III

WAIS-III - WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE III
ESCALA DE INTELIGÊNCIA PARA ADULTOS DE WECHSLER III
CUBOS

5. Cubos

↑ **SEQÜÊNCIA INVERSA**
 Escore de 0 ou 1 no Item 5 ou 6, aplicar os Itens 1 a 4 na sequência inversa, até se obter a pontuação máxima (2 pontos) em 2 itens consecutivos.

✋ **REGRA DE INTERRUPÇÃO**
 Interromper após 3 erros consecutivos (0 ponto). Nos itens de 1 a 6 considera-se um erro quando o sujeito erra as 2 tentativas.

✍ **PONTUAÇÃO**
 Itens de 1 a 6: 2 pontos para cada execução correta na 1ª tentativa e 1 ponto na 2ª tentativa. 0 ponto para execuções incorretas na 1ª e 2ª tentativas.
 Itens de 7 a 14 marcar os pontos apropriados para cada modelo até o máximo de 7 pontos.

EXAMINANDO

Modelos	Tempo limite	Modelo incorreto	Tempo de execução em segundos	Modelo correto	Pontos (marcar os pontos apropriados para cada modelo)
1.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
2.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
3.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
4.	30"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
5.	60"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
6.	60"	Tentativa 1 Tentativa 2		S N	0 Tentativa 2 Tentativa 1 1 2
7.	60"			S N	0 16'-60" 11'-15" 6'-10" 1'-5" 4 5 6 7
8.	60"			S N	0 16'-60" 11'-15" 6'-10" 1'-5" 4 5 6 7
9.	60"			S N	0 21'-60" 16'-20" 11'-15" 1'-10" 4 5 6 7
10.	120"			S N	0 36'-120" 26'-35" 21'-25" 1'-20" 4 5 6 7
11.	120"			S N	0 66'-120" 46'-65" 31'-45" 1'-30" 4 5 6 7
12.	130"			S N	0 76'-130" 56'-75" 41'-55" 1'-40" 4 5 6 7
13.	130"			S N	0 76'-130" 56'-75" 41'-55" 1'-40" 4 5 6 7
14.	150"			S N	0 66'-150" 46'-65" 36'-45" 1'-35" 4 5 6 7

EXAMINADOR

Total de Pontos (Máximo = 68)

ANEXO IV

**WAIS-III - WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE III
ESCALA DE INTELIGÊNCIA PARA ADULTOS DE WECHSLER III
VOCABULÁRIO**

2. Vocabulário

 **INÍCIO**
Item 1 para todos.



REGRA DE INTERRUPÇÃO
Interromper após
6 erros consecutivos.



PONTUAÇÃO
Todos os itens:
0,1 ou 2 pontos.

Itens	Respostas	Pontos (0,1 ou 2)
1. Centavo		
2. Cama		
3. Navio		
4. Consertar		
5. Terminar		
6. Reunir		
7. Tranquilo		
8. Almoço		
9. Gerar		
10. Inverno		
11. Remorso		
12. Consumir		
13. Santuário		
14. Evoluir		
15. Compaixão		
16. Diverso		
17. Confidência		
18. Amuado		
19. Sentença		
20. Ontem		
21. Audacioso		
22. Designar		
23. Obstruir		
24. Colônia		
25. Ponderar		
26. Plagiar		
27. Relutante		
28. Tangível		
29. Nefasto		
30. Balada		
31. Intrepidez		
32. Épico		
33. Injectiva		
Total de Pontos (Máximo = 66) <small>(Incluir pontos da página anterior)</small>		

ANEXO V

**WMS-III - WECHSLER MEMORY SCALE III
ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER III****1. Identificação**

Nome: _____

Examinador: _____

Idade: _____

Data de Nascimento: ___ / ___ / ___

Data do teste: ___ / ___ / ___

2. Memória Lógica I

Eu vou contar uma história para você. Ouça com atenção e tente lembrar. Depois eu vou pedir para você contar a mesma história para mim. Vamos Começar.

História A 1: Recordação Imediata I

Ana/ Maria/ de São Leopoldo,/ empregada/ como cozinheira/ em uma lancheria/ de uma escola,/ comunicou/ na delegacia de polícia/ que na noite anterior/ roubaram_lhe/ cinquenta e cinco reais/. Ela tinha/ quatro filhos/ pequenos/, o aluguel/ estava vencido/ e eles não comiam/ há dois dias./ A polícia,/ tocada/ com a história da mulher,/ recolheu/ uma quantia em dinheiro/ para ela./

História A1: recordação Imediata I: Pontuação de 0 a 25 pontos.**Total de Pontos:** _____**História A 1: Pontuação Unidade Temática: Pontuação de 0 a 7 pontos.**

1) Indicação da personagem principal que é do sexo feminino.

Pontuação: 0 ou 1: _____

2) Indicação de que a personagem principal é empregada ou trabalha.

Pontuação: 0 ou 1: _____

3) Indicação de que a personagem principal informa que ela foi roubada.

Pontuação: 0 ou 1: _____

4) Indicação de que a personagem principal tem filhos.

Pontuação: 0 ou 1: _____

5) Indicação de que a personagem principal estava passando necessidade.

Pontuação: 0 ou 1: _____

6) Indicação de que a polícia sente compaixão pela mulher.

Pontuação: 0 ou 1: _____

7) Indicação de que a polícia responde diretamente a necessidade da mulher.

Pontuação: 0 ou 1: _____

Total de pontos: _____**Memória Lógica II**

Agora eu vou pedir para você contar a primeira história para mim. Vamos Começar.

História A 2: Recordação Tardia I: 25 a 35 minutos

Ana/ Maria/ de São Leopoldo,/ empregada/ como cozinheira/ em uma lancheria/ de uma escola,/ comunicou/ na delegacia de polícia/ que na noite anterior/ roubaram_lhe/ cinquenta e cinco reais/. Ela tinha/ quatro filhos/ pequenos/, o aluguel/ estava vencido/ e eles não comiam/ há dois dias./ A polícia,/ tocada/ com a história da mulher,/ recolheu/ uma quantia em dinheiro/ para ela./

História A 2: Recordação Tardia I Pontuação de 0 a 25 pontos.**Total de Pontos:** _____

História A 2: Pontuação Unidade Temática: Pontuação de 0 a 7 pontos.

1) Indicação da personagem principal que é do sexo feminino.

Pontuação: 0 ou 1: _____

2) Indicação de que a personagem principal é empregada ou trabalha.

Pontuação: 0 ou 1: _____

3) Indicação de que a personagem principal informa que ela foi roubada.

Pontuação: 0 ou 1: _____

4) Indicação de que a personagem principal tem filhos.

Pontuação: 0 ou 1: _____

5) Indicação de que a personagem principal estava passando necessidade.

Pontuação: 0 ou 1: _____

6) Indicação de que a polícia sente compaixão pela mulher.

Pontuação: 0 ou 1: _____

7) Indicação de que a polícia responde diretamente a necessidade da mulher.

Pontuação: 0 ou 1: _____

Total de pontos: _____

Memória Lógica I

Eu vou contar uma história para você. Ouça com atenção e tente lembrar. Depois eu vou pedir para você contar a mesma história para mim. Vamos Começar.

História B 1: Recordação Imediata I

Às seis horas/ da tarde/ José/ Garcia/ de Novo Hamburgo/ estava assistindo TV/ e se vestindo/ para sair./ Um boletim do tempo/ interrompeu a programação/ para anunciar/ que uma tempestade/ estava se dirigindo/ para aquela área/ nas próximas duas ou três horas,/ e que permaneceria até o amanhecer./ O locutor anunciou/ que poderia acompanhar o temporal de granizo/ e um alto nível de chuva,/ que a temperatura caía/ em aproximadamente 15°./ José decidiu permanecer em casa. / Ele tirou seu casaco/ e sentou/ para assistir TV./

História B 1: recordação Imediata I: Pontuação de 0 a 25 pontos.

Total de Pontos: _____

História B 1: Pontuação Unidade Temática: Pontuação de 0 a 8 pontos

1) Indicação do personagem principal que é do sexo masculino.

Pontuação: 0 ou 1: _____

2) Indicação do personagem principal está se preparando para sair.

Pontuação: 0 ou 1: _____

3) Indicação de previsão do tempo.

Pontuação: 0 ou 1: _____

4) Indicação de uma tempestade que está se dirigindo para aquela área.

Pontuação: 0 ou 1: _____

5) Indicação da duração da tempestade.

Pontuação: 0 ou 1: _____

6) Indicação do temporal de granizo, e de baixar a temperatura.

Pontuação: 0 ou 1: _____

7) Indicação de que o personagem central permanece em casa.

Pontuação: 0 ou 1: _____

8) Indicação de que o personagem central senta para assistir TV.

Pontuação: 0 ou 1: _____

Total de pontos: _____

Escore da pontuação total.

História A 1: recordação Imediata I: Pontuação de 0 a 25 pontos.

História B 1: recordação Imediata I: Pontuação de 0 a 25 pontos.

_____ + _____ = _____ Pontuação total de 0 a 50 pontos.

Memória Lógica II

Agora eu vou pedir para você contar a mesma história para mim. Vamos Começar.

História B 2 : Recordação Tardia II

Às seis horas/ da tarde/ José/ Garcia/ de Novo Hamburgo/ estava assistindo TV/ e se vestindo/ para sair./ Um boletim do tempo/ interrompeu a programação/ para anunciar/ que uma tempestade/ estava se dirigindo/ para aquela área/ nas próximas duas ou três horas,/ e que permaneceria até o amanhecer./ O locutor anunciou/ que poderia acompanhar o temporal de granizo/ e um alto nível de chuva,/ que a temperatura caía/ em aproximadamente 15°./ José decidiu permanecer em casa./ Ele tirou seu casaco/ e sentou /para assistir TV./

História B 2: Recordação Tardia II: Pontuação de 0 a 25 pontos.**Total de Pontos:** _____**História B 2 : Pontuação Unidade Temática: Pontuação de 0 a 8 pontos**

1) Indicação do personagem principal que é do sexo masculino.

Pontuação: 0 ou 1: _____

2) Indicação do personagem principal está se preparando para sair.

Pontuação: 0 ou 1: _____

3) Indicação de previsão do tempo.

Pontuação: 0 ou 1: _____

4) Indicação de uma tempestade que está se dirigindo para aquela área.

Pontuação: 0 ou 1: _____

5) Indicação da duração da tempestade.

Pontuação: 0 ou 1: _____

6) Indicação do temporal de granizo, e de baixar a temperatura.

Pontuação: 0 ou 1: _____

7) Indicação de que o personagem central permanece em casa.

Pontuação: 0 ou 1: _____

8) Indicação de que o personagem central senta para assistir TV.

Pontuação: 0 ou 1: _____

Total de pontos: _____**Score Total das Histórias:****História A 1: Recordação Imediata I Pontuação: 0 a 25****História B 1: Recordação Imediata I Pontuação: 0 a 25****História B 2: Recordação Tardia I I Pontuação: 0 a 25**

_____ + _____ + _____ = _____

Score Total da Pontuação Unidade Temática:**História A 1: Recordação Imediata I Pontuação Unidade temática. Pontuação: 0 a 7****História B 1: Recordação Imediata I Pontuação Unidade temática. Pontuação: 0 a 8****História B 2: Recordação Tardia I I Pontuação Unidade temática. Pontuação: 0 a 8**

_____ + _____ + _____ = _____ Pontuação total de 0 a 23 pontos.

Score de Aprendizagem**História B 1: Recordação Imediata I Pontuação: 0 a 25****História B 2: Recordação Tardia I I Pontuação: 0 a 25**

_____ - _____ = _____ Pontuação total de - 25 a + 25

Memória Lógica II**Recordação Tardia:****História A2****Sim-Não Score (0-1 pontos)**

- | | |
|--|-----------|
| 1) O nome da personagem principal, que era mulher era Ana Maria? | S-N _____ |
| 2) O cenário da história foi em São Leopoldo? | S-N _____ |
| 3) A mulher era cozinheira? | S-N _____ |
| 4) Ela trabalhava num restaurante? | S-N _____ |
| 5) Ela tinha quatro filhos? | S-N _____ |
| 6) Os filhos eram adolescentes? | S-N _____ |
| 7) O assalto ocorreu naquela noite? | S-N _____ |

- 8) Ela fez a ocorrência do assalto duas noite depois? S-N _____
- 9) Ela fez a ocorrência do assalto numa delegacia de polícia? S-N _____
- 10) Roubaram-lhe cinquenta e cinco reais? S-N _____
- 11) A família não comia a quatro dias? S-N _____
- 12) Ela ficou sem dinheiro? S-N _____
- 13) A polícia prendeu o ladrão? S-N _____
- 14) A polícia fica comovida com a história da mulher? S-N _____
- 15) A polícia recolheu uma quantia em dinheiro para mulher? S-N _____

História B 2**Sim-Não Escore (0-1 pontos)**

- 16) O nome da personagens principal, que era homem era José Garcia? S-N _____
- 17) A história ocorreu ontem a noite? S-N _____
- 18) A história ocorreu às seis horas da tarde? S-N _____
- 19) O personagem principal era de Novo Hamburgo? S-N _____
- 20) José estava se vestindo para sair? S-N _____
- 21) José estava assistindo TV? S-N _____
- 22) O programa da TV foi interrompido? S-N _____
- 23) Na terça-feira, a tempestade estava se dirigindo para aquela área? S-N _____
- 24) A tempestade estava se dirigindo para aquela área e iria permanecer até o amanhecer? S-N _____
- 25) A temperatura caiu em aproximadamente 30°? S-N _____
- 26) O locutor anunciou que a tempestade atingiu dez milímetros de chuva S-N _____
- 27) O locutor anunciou que poderia ocorrer uma tempestade com alto nível de chuva? S-N _____
- 28) O locutor anunciou que poderia ocorrer uma tempestade acompanhada de temporal de granizo? S-N _____
- 29) José decidiu ficar em casa? S-N _____
- 30) José decidiu sentar para assistir um programa de esporte? S-N _____

Escore Total: _____ (0-30 pontos)

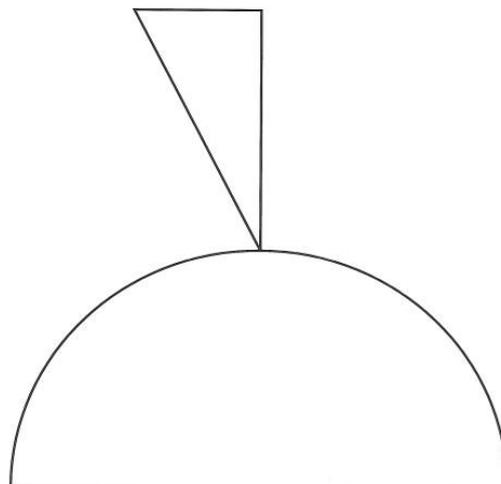
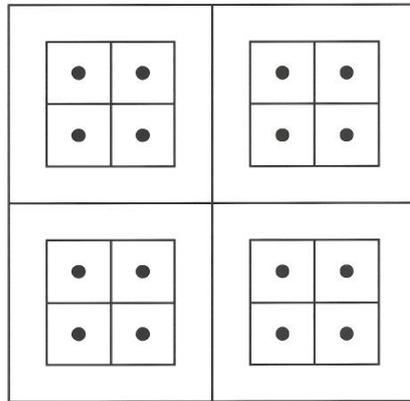
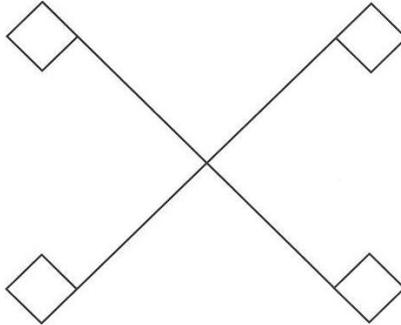
Escore de percentual da Memória II Tardia

Escore Total da Memória II: História A 2 + a História B 2: Recordação Tardia: (Pontuação de 0 a 50 pontos)

Escore Total da Memória I: História A 1+ História B 1: Recordação Imediata: (Pontuação de 0 a 50 pontos)

_____ ÷ _____ X 100 _____ (Pontuação de 0 a 100%)

WMS-III - WECHSLER MEMORY SCALE III
ESCALA DE MEMÓRIA DE WECHSLER III (FIGURAS)



ANEXO VI

BOSTON NAMING TEST
TESTE DE NOMEÇÃO DE BOSTON

BOSTON NAMING TEST

NOME:

	C ou E	C/ PISTA	C/ PISTA FON	PARAFASIA
1CAMA				
2ÁRVORE				
3LÁPIS				
4CASA				
5APITO				
6TESOURA				
7PENTE				
8FLOR				
9SERROTE				
10ESCOVA				
11HELICÓPTERO				
12VASSOURA				
13POLVO				
14COGUMELO				
15CABIDE				
16CADEIRA DE RODAS				
17 MÁSCARA				
18 CAMELO				
19 BANCO				
20 BRIGADEIRO				
21 CARACOL				
22 RAQUETE				
23 MAPA / GLOBO				
24 CANOA				
25BUQUÊ				
26ELEFANTE				
27 DOMINÓ				
28 PERA				
29VIOLIN				
30OESCADA ROLANTE				
31REDE				
32PERU				
33TERMÔMETRO				
34CRISTO REDENTOR				
35SACI				
36FUNIL				
37SANFONA				
38CEBOLA				
39GRAMPEADOR				
40TREMA				
41LUPA				
42ESTRIBO				
43ESTOJO DE LÁPIS				
44FURADEIRA				
45AMPULHETA				
46PIANO				
47PÉ				
48ÓCULOS				
49BODE/ CABRA				
50GALO				
51PASSARINHO				
52BANDEIRA				
53LIVRO				
54BARRIL				
55CHAVE				
56TREM				
57VASO				
58RELÓGIO				
59CADEIRA				
60MESA				
61 BARALHO				
62 PEIXE				

TOTAL DE PONTOS: _____

ANEXO VII

TESTE STROOP

amarelo	azul	vermelho	verde
azul	verde	amarelo	vermelho
amarelo	vermelho	verde	azul
verde	azul	vermelho	amarelo
amarelo	verde	azul	vermelho
vermelho	azul	verde	amarelo

ANEXO VIII

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA

ANIMAIS

--	--	--

ANEXO IX

FrSBe (*FRONTAL SYSTEMS BEHAVIOR SCALE*)
ESCALA DE PERSONALIDADE FRONTAL

Formulário para o paciente

Nome do Paciente _____ Registro n: _____

Instruções: Abaixo há uma lista de frases usadas para descrever algumas situações e sentimentos. Quanto cada uma dessas afirmações descreve o que você sente (antes da cirurgia/ depois da cirurgia). Use a escala abaixo para classificar suas respostas a cada afirmação, escrevendo o número correspondente no quadrado. Procure responder a todas as perguntas.

Use esta escala de avaliação: 1 2 3 4 5		Antes da cirurgia		
Quase nunca	Raramente			Algumas vezes
1. Falo somente quando falam comigo			◇	
2. Irrito-me ou zango-me facilmente, tenho explosões de raiva sem um bom motivo.			△	
3. Repito certas ações ou fico fixado/a em certas idéias			○	
4. Faço coisas impulsivamente.			△	
5. Misturo uma sequência, fico confuso quando faço várias coisas em série.			○	
6. Rio ou choro muito facilmente.			△	
7. Faço sempre os mesmos erros, não aprendo com a experiência.			○	
8. Tenho dificuldade para iniciar uma atividade, falta iniciativa, motivação.			◇	
9. Faço comentários e investidas sexuais inapropriados, sou muito galanteador/a.			△	
10. Faço ou digo coisas embaraçosas.			△	
11. Descuido da higiene pessoal.			◇	
12. Não consigo ficar parado, sou hiperativo.			△	
13. Nego ter problemas ou não tenho consciência de meus problemas ou enganos.			○	
14. Fico sem fazer nada.			◇	
15. Sou desorganizado.			○	
16. Perco o controle da urina ou fezes e não me preocupo.			◇	
17. Não consigo fazer duas coisas ao mesmo tempo (por exemplo, falar e preparar uma refeição)			○	
18. Falo fora de hora, interrompo os outros nas conversas.			△	
19. Efetuo julgamento pobre, sou um fraco solucionador de problemas.			○	
20. Invento histórias fantásticas quando sou incapaz de lembrar algo.			○	
21. Perdi o interesse em coisas que costumava achar divertidas ou importantes.			◇	
22. Digo uma coisa e faço outra.			○	
23. Começo tarefas mas falho em terminá-las, perco o interesse.			◇	
24. Demonstro pouca emoção, sou desinteressado e alheio às atividades.			◇	
25. Esqueço de fazer coisas, mas lembro-me delas quando estimulado ou quando já é muito tarde.			○	
26. Sou inflexível, incapaz de mudar a rotina.			○	
27. Tenho problemas com a lei ou autoridades.			△	
28. Faço coisas arriscadas pelo simples motivo de querer.			△	
29. Sou lento, falta-me energia, iniciativa.			◇	
30. Sou excessivamente bobo, tenho senso de humor infantil.			△	
31. Reclamo que a comida não tem gosto ou cheiro.			△	
32. Xingo.			△	

<p style="text-align: center;">ATENÇÃO: Agora use esta escala: 1 2 3 4 5 Quase sempre Frequentemente Às vezes Raramente Quase nunca</p>	Antes da cirurgia	
33. Desculpo-me por mau comportamento (por exemplo, desculpo-me por xingar).		O
34. Presto atenção, concentro-me mesmo quando há distrações.		O
35. Penso antes de agir (por exemplo, pondero sobre minhas finanças antes de gastar dinheiro).		O
36. Uso estratégias para lembrar de coisas importantes (por exemplo, escrevo lembretes para mim mesmo).		O
37. Sou capaz de planejar o futuro.		O
38. Sou interessado em sexo.		◇
39. Importo-me com a aparência (por exemplo, me arrumo diariamente)		◇
40. Beneficio-me do retorno, aceito críticas construtivas dos outros.		O
41. Envolve-me com atividades espontaneamente (como passatempos)		◇
42. Faço coisas sem ser requisitado/a a fazê-las		◇
43. Sou sensível às necessidades dos outros.		△
44. Relaciono-me bem com as pessoas.		△
45. Ajo apropriadamente para minha idade.		△
46. Início conversas espontaneamente.		◇

Escore	Antes da cirurgia (Raw)	Antes da cirurgia (T)
escala E O		
escala D △		
escala A ◇		

ANEXO X**GLASGOW OUTCOME SCALE
ESCALA DE EVOLUÇÃO DE GLASGOW**

Boa recuperação	5
Incapacidade moderada (deficiente, mas dependente)	4
Incapacidade severa (consciente, mas deficiente e dependente)	3
Estado vegetativo persistente	2
Morte	1

ANEXO XI

BANCO DE DADOS

PACIENTE	SEXO	DATA CIRUR	IDADE	GRAU_INS	COR	PROC	HISTFAM	FR_I	FR_II	TOP_I	TOP_II	TOP_III	TAM_I	TAM_II	TAM_III	IMPREOP	IMPOSOP	RUP	EXCL	COMPL
1	1	07/07/2005	60	1	1	1	2	9	9	2	9	9	5	99	99	4	3	2	1	9
2	2	02/08/2005	56	3	1	1	2	1	9	12	9	9	5	99	99	4	3	2	1	9
3	2	14/07/2005	70	1	1	1	2	1	9	12	9	9	5	99	99	4	3	2	1	9
4	1	22/09/2005	58	1	1	1	2	1	9	1	1	9	3	4	99	7	9	2	2	9
5	2	08/11/2005	66	2	1	1	2	9	9	2	9	9	6	99	99	1	1	2	1	9
6	2	16/01/2006	43	1	1	1	2	9	9	8	9	9	8	99	99	4	9	2	1	9
7	2	17/01/2006	54	2	1	1	1	1	9	2	9	9	3	99	99	4	1	2	1	9
8	2	21/03/2006	49	3	1	1	2	9	9	4	10	9	5	3	99	3	9	2	1	9
9	2	09/05/2006	37	3	1	1	2	9	9	1	9	9	8	99	99	4	3	2	1	1
10	2	18/05/2006	68	3	1	3	2	1	2	5	9	9	5	99	99	3	3	2	2	9
11	2	31/05/2006	55	3	1	2	1	9	9	7	9	9	5	99	99	5	9	2	2	9
12	2	06/06/2006	48	2	1	1	2	2	9	2	9	9	5	99	99	4	3	2	1	9
13	2	07/06/2006	59	1	1	1	2	3	9	16	9	9	12	99	99	4	1	2	2	9
14	2	19/06/2006	42	3	1	1	2	9	9	15	9	9	4	99	99	4	9	2	2	9
15	2	28/06/2006	46	2	1	3	2	2	9	3	9	9	4	99	99	3	9	2	1	9
16	2	06/07/2006	49	3	1	2	2	1	9	10	9	9	8	99	99	4	9	2	1	9
17	2	30/08/2006	55	2	1	3	2	1	9	10	9	9	15	99	99	3	3	1	3	9
18	2	29/09/2006	54	3	1	1	2	9	9	1	9	9	4	99	99	4	3	2	2	9
19	2	06/10/2006	58	3	1	1	2	1	9	3	9	9	3	99	99	4	9	2	4	9
20	2	08/11/2006	55	1	1	1	1	1	5	4	9	9	4	99	99	4	1	2	2	2
21	2	26/02/2007	46	1	1	1	2	1	9	2	4	5	7	6	3	3	3	2	1	9
22	2	07/02/2007	66	1	1	4	2	1	3	10	9	9	10	99	99	4	1	2	1	9
23	2	25/05/2007	51	2	1	2	2	1	4	16	9	9	3	99	99	4	1	2	2	9
24	1	29/05/2007	67	3	1	1	2	1	2	2	9	9	12	99	99	5	3	2	1	9
25	2	14/06/2007	60	3	1	1	2	9	9	2	9	9	5	99	99	1	9	2	2	9
26	2	16/08/2007	44	3	1	1	2	1	9	1	9	9	3	99	99	1	1	2	2	9
27	2	13/09/2007	45	2	1	2	2	9	9	4	9	9	3	99	99	1	9	2	2	9
28	1	01/11/2007	60	2	1	3	2	1	3	1	9	9	5	99	99	4	1	2	1	9
29	2	06/12/2007	61	1	1	1	2	1	4	2	9	9	5	99	99	1	9	2	1	9
30	2	22/01/2008	23	2	1	1	1	9	9	8	9	9	7	99	99	3	1	2	1	9
31	2	23/01/2008	58	2	1	2	2	1	9	1	5	9	5	3	99	1	1	2	2	9
32	2	13/02/2008	45	3	1	1	1	1	9	5	9	9	5	99	99	4	1	2	1	9
33	2	18/03/2008	55	2	1	1	1	1	3	1	1	9	6	3	99	4	3	2	2	9
34	1	01/04/2008	41	3	1	1	2	9	9	8	9	9	3	99	99	3	1	2	1	9
35	2	17/04/2008	62	3	1	1	2	1	4	1	9	9	5	99	99	3	9	2	1	3
36	2	27/05/2008	59	3	2	1	2	1	2	3	9	9	5	99	99	1	1	2	2	3
37	2	01/09/2008	69	1	1	1	1	1	9	8	9	9	12	99	99	4	1	2	1	4
38	2	06/11/2008	60	2	1	1	2	1	9	1	9	9	10	99	99	1	1	2	1	9
39	2	05/01/2009	45	1	1	1	2	1	9	1	9	9	4	99	99	4	3	2	2	9
40	2	15/01/2009	65	3	1	1	2	1	2	1	9	9	7	99	99	4	1	2	2	9

BANCO DE DATOS

T_INT	MED_I	MED_II	MED_III	GOS_I	GOS_1M	GOS_T	QI_EST_PRE	QI_EST_POS	QI_EST_T	MM_PRE	MM_POS	MM_T	M_LOG_I_PRE	M_LOG_I_POS	M_LOG_IT	M_LOG_II_PRE
7	99	99	99	5	5	5	83	86	97	25	28	28	15	18	22	11
6	10	99	99	5	5	5	132	129	128	28	30	29	35	37	39	33
7	7	11	99	5	5	5	114	114	114	29	29	29	29	34	31	27
7	99	99	99	5	5	5	103	100	999	29	29	999	30	29	999	26
5	7	99	99	5	5	5	128	111	112	29	28	28	23	30	27	18
14	99	99	99	5	5	5	94	92	999	28	30	999	18	18	999	17
14	99	99	99	5	5	5	100	94	96	29	29	28	26	29	31	27
7	99	99	99	5	5	5	88	106	999	28	29	999	27	31	999	26
8	99	99	99	5	5	5	92	94	94	25	28	30	26	28	30	25
10	1	7	99	5	5	5	106	111	999	29	27	999	21	30	999	17
8	99	99	99	5	5	5	109	114	112	27	30	30	25	33	34	21
12	99	99	99	5	5	5	83	91	91	28	26	29	18	10	25	15
9	10	12	99	5	5	5	88	100	99	29	29	28	26	23	25	24
6	99	99	99	5	5	5	103	108	999	28	28	999	33	42	999	32
9	99	99	99	5	5	5	97	112	113	29	28	28	26	28	24	24
14	7	99	99	5	5	5	103	106	999	29	30	999	21	23	999	19
15	7	99	99	5	5	5	109	109	999	29	28	999	34	34	999	30
8	99	99	99	5	5	5	97	100	103	29	28	28	25	27	28	16
7	99	99	99	5	5	5	109	100	100	29	30	29	28	30	32	20
13	99	99	99	4	4	4	115	83	85	30	27	28	36	15	17	36
9	7	99	99	5	5	5	97	100	106	28	29	30	18	22	23	16
9	99	10	99	5	5	5	97	94	999	29	27	999	22	20	999	18
10	7	8	99	5	5	5	115	97	103	30	30	30	35	36	34	32
7	7	99	99	5	5	5	120	112	114	29	29	28	33	41	39	28
6	7	13	99	5	5	5	108	109	999	30	29	999	20	22	999	15
7	7	99	99	5	5	5	108	108	109	30	28	27	26	25	27	24
8	99	99	99	5	5	5	100	108	106	27	29	30	29	27	28	24
99	7	99	99	5	5	5	112	115	112	30	29	30	36	41	40	37
99	7	8	10	5	5	5	91	103	106	27	29	29	27	25	28	20
10	99	99	99	5	5	5	94	88	90	29	28	27	24	31	32	23
11	99	13	99	5	5	5	100	100	100	29	28	28	24	26	25	20
7	99	99	99	5	5	5	115	106	115	30	29	30	34	31	39	34
10	99	99	99	5	5	5	109	108	109	27	29	28	25	20	23	27
3	99	99	99	5	5	5	114	115	116	29	30	29	22	24	38	23
13	99	99	99	4	4	4	109	108	100	29	29	28	26	27	33	19
99	99	99	99	4	4	4	106	106	999	29	28	999	19	17	999	14
22	7	99	99	4	5	5	83	82	84	28	29	30	29	26	38	19
5	7	99	99	5	5	5	112	115	116	24	26	28	26	27	21	20
99	1	99	99	5	5	5	91	94	96	28	26	28	16	25	27	13
20	1	99	99	5	5	5	94	100	96	26	27	29	17	15	18	15

BANCO DE DATOS

M.LOG_IL_POS	M.LOG_IL_TARDO	M.VISUAL_I_PRE	M.VISUAL_I_POS	M.VISUAL_I_T	M.VISUAL_II_PRE	M.VISUAL_II_POS	M.VISUAL_II_T	STROOP_PRE	STROOP_POS	STROOP_T	FLUE_PRE
16	21	27	28	28	14	25	31	35	28	33	15
35	36	36	39	40	34	39	38	29	32	30	24
32	24	31	29	36	29	32	28	39	48	41	21
23	999	34	36	999	19	21	999	52	52	999	14
24	27	37	41	39	37	40	25	34	28	45	20
18	999	35	39	999	34	38	999	42	28	999	21
26	25	33	37	36	33	32	32	45	46	42	17
26	999	33	35	999	34	34	999	31	27	999	19
28	29	35	37	36	31	33	32	41	35	33	21
25	999	32	36	999	32	32	999	64	36	999	24
26	30	39	41	39	37	40	38	43	39	37	20
9	26	30	30	25	24	18	26	79	73	68	15
20	22	36	34	35	23	29	28	22	26	29	15
39	999	39	37	999	38	39	999	34	29	999	24
22	24	37	40	37	36	39	38	35	41	25	17
20	999	35	41	999	33	40	999	33	36	999	9
29	999	36	40	999	35	37	999	25	24	999	19
19	22	35	34	35	14	20	24	35	36	34	21
28	31	35	36	35	35	32	34	32	36	35	21
6	10	39	38	37	37	34	36	38	183	65	21
20	21	32	33	32	25	31	34	42	28	27	12
15	999	35	35	999	23	17	999	59	40	999	12
31	33	37	38	37	35	38	35	38	40	36	22
35	36	34	37	36	30	39	38	23	37	36	14
19	999	36	36	999	34	36	999	45	37	999	19
25	24	41	37	36	39	33	32	27	35	33	19
22	24	40	37	35	39	34	35	37	34	35	14
42	37	35	41	36	34	39	39	24	26	24	17
22	28	28	34	38	28	37	40	34	26	31	15
31	32	40	38	37	40	37	38	21	24	25	20
23	23	34	31	32	34	30	34	45	36	36	17
27	36	38	39	37	37	35	35	25	45	26	21
18	20	34	32	31	33	32	33	38	35	38	20
22	35	32	31	37	33	33	37	32	33	28	23
20	27	36	28	37	37	23	36	40	43	26	26
13	999	32	28	999	30	26	999	35	37	999	10
18	28	25	26	34	27	25	22	47	48	43	14
21	15	33	32	35	27	28	27	51	45	39	10
22	24	30	33	32	30	32	29	35	39	41	14
16	19	25	26	29	25	28	31	85	60	57	9

BANCO DE DADOS

FLUE_POS	FLUE_TARDIO	CUBOS_PRE	CUBOS_POS	CUBOS_T	BOSTON_PRE	BOSTON_POS	BOSTON_T	VOCAB_PRE	VOCAB_POS	VOCAB_T	FRSBE_A_PRE_T_SC
23	14	12	14	12	51	55	60	29	35	36	58
20	21	44	43	41	57	61	60	60	59	60	67
18	12	27	26	27	59	58	58	52	55	55	77
14	999	25	16	999	58	57	999	48	54	999	999
21	15	41	24	26	61	62	56	58	59	57	72
22	999	29	27	999	57	58	999	41	41	999	999
17	18	23	21	22	58	60	60	53	47	46	87
19	999	17	28	999	58	58	999	44	51	999	999
22	23	24	25	26	58	57	56	39	41	42	52
18	999	20	21	999	60	62	999	57	60	999	999
22	21	21	28	30	62	61	58	62	59	58	53
11	12	17	20	20	60	51	57	38	42	44	76
18	20	16	25	24	61	61	60	39	46	45	64
22	999	32	32	999	59	62	999	49	55	999	999
16	14	27	44	16	60	61	59	45	46	47	78
16	999	35	34	999	56	58	999	46	50	999	999
16	999	24	26	999	57	59	999	57	55	999	999
19	18	22	24	26	59	57	58	48	50	52	62
15	16	25	20	21	58	59	58	53	51	51	64
7	9	35	15	16	60	52	55	55	26	28	69
14	16	25	26	28	59	60	59	45	47	48	62
10	999	20	21	999	60	57	999	39	35	999	999
22	19	33	26	28	61	57	55	59	46	47	82
13	16	30	25	27	61	60	60	61	56	58	64
26	999	24	26	999	58	62	999	56	57	999	999
16	20	28	27	26	61	62	60	60	59	58	66
15	17	29	28	27	59	60	58	47	49	48	91
22	21	26	27	27	62	61	60	56	58	56	52
16	11	26	28	26	58	59	60	43	49	51	61
22	22	25	26	29	58	59	58	51	35	40	49
16	17	21	22	22	58	59	58	50	51	51	73
24	23	36	29	35	60	61	60	56	51	57	60
18	20	22	24	26	58	57	58	51	49	51	60
25	24	25	26	33	62	61	58	55	54	62	63
16	23	24	23	22	61	59	58	55	56	52	87
12	999	23	25	999	61	58	999	55	54	999	999
13	16	10	12	11	62	60	59	24	25	25	51
12	13	27	29	30	62	60	56	58	55	57	72
14	15	21	22	23	56	58	57	44	42	47	69
11	9	18	20	22	57	59	57	24	27	25	56

BANCO DE DADOS

FRSBE_A_TARDIO_T_SC	FRSBE_D_PRE_T_SC	FRSBE_D_TARDIO_T_SC	FRSBE_D_E_PRE_T_SC	FRSBE_D_E_TARDIO_T_SC	FRSBE_T_PRE_T_SC	FRSBE_T_TARDIO_T_SC	PERDA
60	56	56	50	50	54	55	99
66	56	60	54	59	59	63	99
77	67	67	62	67	70	73	99
999	999	999	999	999	999	999	1
72	67	65	48	51	61	62	99
999	999	999	999	999	999	999	2
76	58	56	58	59	68	64	99
999	999	999	999	999	999	999	3
56	51	56	52	54	52	56	99
999	999	999	999	999	999	999	3
60	56	54	50	51	52	55	99
73	48	84	50	66	57	76	99
78	60	54	58	55	62	62	99
999	999	999	999	999	999	999	2
104	52	58	57	66	62	77	99
999	999	999	999	999	999	999	2
999	999	999	999	999	999	999	2
73	48	54	50	53	53	60	99
60	46	56	50	51	53	55	99
78	60	58	53	51	60	62	99
64	46	54	53	50	54	56	99
999	999	999	999	999	999	999	3
98	54	64	57	63	64	76	99
66	59	51	62	58	61	65	99
999	999	999	999	999	999	999	2
69	58	68	56	59	60	66	99
96	74	78	72	71	82	84	99
52	51	53	50	51	51	52	99
60	52	43	52	45	56	49	99
55	50	48	45	46	46	48	99
73	44	46	50	51	55	56	99
55	66	64	55	56	60	59	99
64	52	50	56	55	57	57	99
66	67	67	58	54	65	64	99
76	58	56	58	59	68	64	99
999	999	999	999	999	999	999	4
51	63	63	49	51	53	55	99
66	84	77	66	62	75	70	99
64	50	54	62	62	62	62	99
62	66	56	60	63	61	63	99

ANEXO XII

PROJETO DE PESQUISA APROVADO PELA COMISSÃO DE ÉTICA DA PONTIFÍCIA
UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1134/09

Porto Alegre, 24 de agosto de 2009.

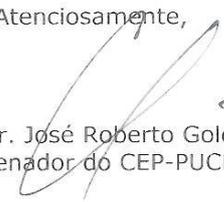
Senhora Pesquisadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04763 intitulado "**Função cognitiva antes e após tratamento neurocirúrgico em pacientes com aneurisma intracraniano não-roto: estudo prospectivo, comparativo e multidisciplinar**".

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,


Prof. Dr. José Roberto Goldim
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilma. Sra.
Dra. Mirna Wetters Portuguez
Nesta Universidade

PUC

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ARTIGO 1

MICROSURGICAL CLIPPING IN FORTY PATIENTS WITH UNRUPTURED ANTERIOR CEREBRAL CIRCULATION ANEURYSMS

An investigation into cognitive outcome

Article

Arq Neuropsiquiatr 2010;68(5):770-774

Microsurgical clipping in forty patients with unruptured anterior cerebral circulation aneurysms

An investigation into cognitive outcome

Arthur A. Pereira-Filho^{1,2}, Adriana G. Pereira¹, Mário B. Faria²,
Leonardo C.S. Lima², Mirna W. Portuguez¹, Jorge L. Kraemer²

ABSTRACT

Objective: It is a consensus that most unruptured intracranial aneurysms (UIA) can be treated with acceptably low morbidity. However, some studies recently reported postoperative cognitive impairment, suggesting that it could be attributable to surgical damage. Our goal is to evaluate cognitive function before and after microsurgical clipping in patients with UIA. **Method:** A consecutive series of 40 patients who underwent microsurgical clipping for UIA were studied. The cognitive assessment (Mini Mental State Examination, MMSE) was performed immediately before and at least one month after surgery. Paired Student's "t" test and analysis of variance (ANOVA) were used for statistical purposes. **Results:** The mean MMSE score in the preoperative analysis was 28.12 (SD, 1.34). In the postoperative period the mean MMSE score was 28.40 (SD, 1.46). Paired Student's "t" test was applied to the scores and no significant difference was found ($p=0.315$). ANOVA did not find independent associations between MMSE scores and age, hypertension, smoking, dyslipidemia, education, aneurysm location, number, laterality or size. **Conclusion:** The present study suggests that microsurgical clipping for UIA does not result in major cognitive dysfunction as determined by the MMSE. **Key words:** cerebral aneurysm, surgical clipping, cognitive impairment, mini mental state examination.

Clipagem microcirúrgica em 40 pacientes com aneurisma de circulação cerebral anterior não-roto: uma investigação cognitiva

RESUMO

Objetivo: É consenso que a maioria dos aneurismas intracranianos não-rotos (AINR) podem ser tratados com aceitável taxa de morbidade. Entretanto, alguns estudos reportaram déficits cognitivos no pós-operatório, sugerindo que poderiam ser atribuídos ao dano cirúrgico. O objetivo desse estudo é avaliar a função cognitiva antes e após clipagem microcirúrgica em pacientes com AINR. **Método:** Uma série de 40 pacientes com AINR submetidos à clipagem microcirúrgica foi estudada. A avaliação cognitiva (Mini Exame do Estado Mental, MEEM) foi realizada antes e após a intervenção cirúrgica. A análise estatística foi realizada com teste "t" de Student e análise de variância (ANOVA). **Resultados:** A média dos escores do MEEM na análise pré-operatória foi 28,12 (DP, 1,34). No período pós-operatório, a média dos escores foi 28,40 (DP, 1,46). Não houve diferença estatística (teste "t" de Student; $p=0,315$). A ANOVA não encontrou associações independentes entre os escores de MEEM e idade, hipertensão, tabagismo, dislipidemia, educação e características dos aneurismas (topografia, número, lado e tamanho). **Conclusão:** O presente estudo sugere que a clipagem microcirúrgica não está associada a danos cognitivos maiores em pacientes com AINR. **Palavras-chave:** aneurisma cerebral, clipagem cirúrgica, déficit cognitivo, mini exame do estado mental.

Correspondence

Arthur A. Pereira Filho
Centro Clínico Mãe de Deus
Rua Costa 30 / 605
90110-270 Porto Alegre RS - Brasil
E-mail: arthurepereirafilho@gmail.com

Received 25 January 2010
Received in final form 30 March 2010
Accepted 08 April 2010

¹School of Medicine, Neurosciences Post-Graduation Program, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre RS, Brazil; ²Department of Neurosurgery, Hospital São José, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre Porto Alegre RS, Brazil.

In recent years the debate over the best treatment for patients with unruptured intracranial aneurysms has intensified. Incomplete and conflicting data about the natural history of these lesions and the risks associated with their repair have complicated this discussion¹⁻³.

Intracranial aneurysms can be treated with either microsurgical clipping or endovascular coiling. Clipping is the most popular treatment². This procedure aims to exclude the aneurysm from circulation by placing a clip across the neck. In the past decade, endovascular coiling has grown in popularity as an alternative to clipping. This procedure aims to obstruct the aneurysmal lumen with a detachable coil, with the intent of inducing secondary thrombosis of the aneurysm. Coil embolization has the potential advantage that the patient is spared invasive intracranial surgery^{4,5}.

It is a consensus that most unruptured intracranial aneurysms can be treated with acceptably low morbidity and mortality⁶⁻⁸. Recently, an international study of unruptured intracranial aneurysms (ISUIA)² suggested that the high surgical morbidity was largely attributable to impaired cognitive status. The same study suggested that the endovascular treatment might be associated with less immediate risk of morbidity and mortality.

After the publication of ISUIA in 2003, a series of well designed, methodologically sound studies appeared with conflicting results. Tuffiash et al.⁹ and Otawara et al.⁷ showed that neurosurgical clipping of unruptured intracranial aneurysms was not associated with cognitive dysfunction. On the other hand, Ohue et al.¹⁰ reported that neuropsychological function had deteriorated in 40% of the patients one month after neurosurgical clipping. Due to the contradictory data available to date, new complementary cognitive studies are needed to clarify the current issue.

The objective of the present study is to evaluate the cognitive function measured with the Mini Mental State Examination (MMSE) before and after neurosurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysms.

METHOD

Patient population

All patients treated for unruptured intracranial aneurysms at Hospital São José / Complexo Hospitalar Santa Casa by the authors in a 4 years period (2004-2008) were initially selected (n=59 patients).

The inclusion criteria for the present study were as follows: diagnosis of unruptured saccular intracranial aneurysm in the anterior cerebral circulation; age between 21 and 70 years old; and signed informed consent.

Patients with obvious cognitive impairments (I.Q. lower than 80), inability to read or to understand the consent form, past medical history of psychiatric disorder, or subarachnoid hemorrhage were excluded.

Forty patients (33 female, 7 male) filled the above criteria and were included in the final cohort.

Ethical approval was granted by the Institution (Comitê de Ética em Pesquisa / Complexo Hospitalar Santa Casa - protocolo 1040/05).

Therapeutic procedure: neurosurgical clipping

Standard neurosurgical approaches (classic pterional or anterior interhemispheric) were performed using the operating microscope. After widely opening of the CSF cisterns, self retractors were intermittently used on the frontal and/or temporal lobes. The aneurysms were excluded from circulation by the placement of a clip (Vicca®) across the neck. All operations were performed by the same neurosurgical team (senior author JLK).

Cognitive assessment

The cognitive assessment was performed one day before and at least one month after neurosurgical clipping. The tests were performed by a trained neuropsychology group.

The cognitive test used was the Mini Mental State Examination¹¹. The MMSE test is a brief 30-point questionnaire test that is usually used to screen for cognitive impairment. It is commonly used in medicine to screen for dementia. It is also used to estimate the severity of cognitive impairment at a given point in time and to follow the course of cognitive changes in an individual over time, thus making it an effective way to document an individual's response to treatment. The assessment contains 11 questions and required 5 to 10 minutes to complete during a face-to-face interview. All the following domains were evaluated in this test: orientation, retention, attention, calculation, evocation, language, and visual constructive ability. Any score greater than or equal to 25 points (out of 30) is effectively normal (intact). Below this, scores can indicate severe (≤ 9 points), moderate (10-20 points) or mild (21-24 points). Low to very low scores correlate closely with the presence of dementia, although other mental disorders can also lead to abnormal findings on MMSE testing^{12,13}.

All MMSE cognitive data obtained and also additional standard information were documented for all patients in an SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) database.

Sample calculation and statistical analysis

The sample calculation was performed with PEPI Software (Programs for EPIdemiologists; Version 4.0). The minimum number of patients needed for the study was 26 ($\alpha=0.05$; test power 80%).

All data were analyzed with help of the SPSS Software. Statistical analysis was performed with Paired Student's

"t" test ($p < 0.05$). Analysis of variance (ANOVA, $\alpha = 0.05$) was also applied in order to investigate independent associations between MMSE scores and age, risk factors for intracranial aneurysm (hypertension, smoking, dyslipidemia), education, number of aneurysms, aneurysm topography, aneurysm size and aneurysm laterality.

RESULTS

Patients

The final number of patients included in the study was 40 (7 males and 33 females). Ages ranged from 22 to 70 years old (mean, 53.2). Characteristics of the patients and aneurysms are provided in Table 1 and Table 2 respectively.

Conditions leading to the diagnosis of an unruptured intracranial aneurysm and enrollment in the treatment group included: incidental finding in computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) (38 patients), cranial nerve deficit / visual impairment (1 patient), transitory ischemic cerebrovascular accident (1 patient).

Imaging definitive diagnosis of the aneurysms was made based on angiotomography plus digital cerebral angiography (26 patients), only digital cerebral angiography (7 patients), angio-MRI plus digital cerebral angiography (5 patients), only angiotomography (2 patients) and a combination of angiotomography, angio-MRI and digital cerebral angiography (1 patient).

Surgical results

Surgery was performed with the pterional approach in 39 cases. For clipping the neck of anterior communicating aneurysms, a small part of rectal gyrus was always aspirated. Anterior interhemispheric approach was performed in only 1 case (pericallosal aneurysm). All patients had only one surgery, independent of the number of aneurysms that needed treatment.

All aneurysms diagnosed were definitively treated, i.e. excluded from cerebral circulation with the placement of a clip across the neck. In one patient, a small aneurysm diagnosed at the time of microsurgical approach was only coated with Teflon® material.

Surgical morbidity was observed in 2 patients. In a patient with a 20 mm ophthalmic aneurysm, a mild visual impairment occurred after surgery and in a patient with an internal carotid / posterior communicating artery aneurysm moderate dysphasia plus mild right hemiparesis were seen in the postoperative period resulting from a small basal infarct confirmed by CT-scan. In both patients, all symptoms were reversed within three weeks.

Systemic morbidity also occurred in the immediate postoperative period: phenytoin toxicity (4 patients), hyponatremia and seizures (1 patient), and psychomotor agitation (1 patient). There were no deaths in this series. Af-

Table 1. Patients characteristics.

Characteristic	Neurosurgical group
Number of patients	40
Female-to-male ratio	33:7
Age (mean)	22-70 yr (53.2 yr)
Number of years of education (mean)	11.5 yr
Risk factors	n
Hypertension	18
Cigarette smoking	13
Familial history of aneurysm	4
Hypercholesterolemia	3
Type 2 diabetes	2
Polycystic kidney disease	1

Table 2. Aneurysms characteristics.

Characteristic	Result
Aneurysm location	n
Single aneurysms	36
MCA	16
Ophthalmic	6
PCoM	3
Paraclinoidal	8
Carotid bifurcation	1
ACoA	1
Pericallosal	1
Aneurysm location	n
Multiple aneurysms	4
ACoA + MCA + PCoM	1
Ophthalmic + PCoM	1
MCA + MCA	1
Carotid bifurcation + A2 + PCoM	1
Side of aneurysms	n
Left	22
Right	18
Size of aneurysms (mean)	3-20 mm (6.58 mm)

MCA: middle cerebral artery; PCoM: posterior communicating artery; ACoA: anterior communicating artery.

ter one month, all patients were intact according to Glasgow Outcome Scale (GOS=5).

Cognitive assessment

The mean Mini-Mental State Examination score in the preoperative analysis was 28.12 (SD, 1.34). In the postoperative period (at least one month after the surgery) the mean Mini-Mental State Examination score was 28.40 (SD, 1.46) (Figure). Scores in both evaluations ranged from 25 to 30, consistent with the absence of cognitive impair-

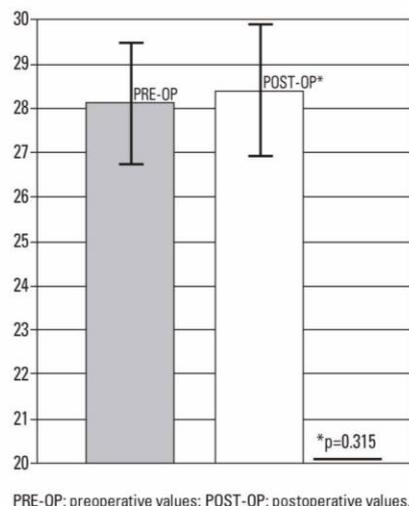


Figure. Mini-Mental State Examination scores.

ment before and after the neurosurgical approach. Paired Student's "t" test was applied to the Mini-Mental State Examination scores and no significant difference was found ($p=0.315$). Analysis of variance were also applied and there were no independent associations between Mini-Mental State Examination scores and age ($p=0.738$), risk factors (hypertension, $p=0.464$; smoking, $p=0.079$; dyslipidemia, $p=0.970$), education ($p=0.382$), number of aneurysms ($p=0.623$), aneurysm topography ($p=0.231$), aneurysm size ($p=0.270$) or aneurysm laterality ($p=0.582$).

DISCUSSION

The management of unruptured intracranial aneurysms remains one of the most intriguing topics in neurosurgery. The conflicting data about the natural history of these lesions and the inconsistent results with respect to surgical morbidity and mortality have contributed to the difficulty of this discussion^{2,3,14}.

Although the morbidity and mortality of aneurysm surgery clearly depends on the particular neurosurgeon and medical center being evaluated, several studies have attempted to formulate generalizable results. While no consensus has been reached, there is agreement that most unruptured intracranial aneurysms can be managed with reasonably low morbidity and mortality^{6-8,15}.

With the advent of improved technology and operative techniques, it is certain that the risks associated with unruptured aneurysm surgery have trended down over time^{15,16}. Solomon et al.¹⁷ documented outcomes after 202 consecutive surgeries for microsurgical clipping of unruptured cerebral aneurysms. Overall, minor complications, major complications, and death occurred in 5, 7, and 3.5% of patients, respectively. Additional cohort analysis

showed that in patients with incidental aneurysms (17%), the mortality rate was 2.9%. Raaymakers et al.⁸ published a meta-analysis of 61 studies about surgical treatment for unruptured intracranial aneurysms and found that clipping was associated with a mortality of 2.6% and a morbidity of 10.9%. The results also showed that half the patients with surgical morbidity became dependent in daily life. Bederson et al.¹⁸ related comparable values: range from 0 to 7% for death and from 4 to 15% for complications. Ogivy and Carter¹⁹ retrospectively reviewed their series of 604 unruptured aneurysms and found rates of morbidity and mortality for the entire group were 15.9 and 0.8% respectively. Moroi et al.²⁰ published their results after treating 549 unruptured aneurysms at Research Institute for Brain and Blood Vessels. Their reported outcome results were remarkable with 0.3% mortality and 2.2% morbidity overall. More specifically, for aneurysms smaller than 10mm, their mortality and morbidity rates were only 0.0 and 0.6%, and for aneurysms larger than 10 mm, these rates were 1.2 and 6.1%.

In both reports from The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms investigators^{1,2}, prospective assessments of the morbidity and mortality rates associated with surgical intervention were obtained. In the initial report published in 1998¹, the overall surgical morbidity and mortality rate for patients with no history of subarachnoid hemorrhage was 15.7%. The follow-up ISUIA results published in 2003², revealed a surgical morbidity and mortality rate of 12.6%. In this part of the study, the authors suggested that the high surgical morbidity was attributable to cognitive impairment, as demonstrated on the Mini-Mental State Examination. Patients underwent to postoperative cognitive evaluation and they were found to have 10.6% incidence of impaired cognitive status at 30 days and 1 year after surgery. However, there is an issue with this study that must be considered. Because no preoperative evaluation was obtained, it is unknown what proportion of impaired cognition was a direct result of brain surgery and related complications.

Some authors suggest that cognitive decline may represent a form of underdiagnosed morbidity related to aneurysm clipping. Fukunaga et al.²¹ evaluated the cognitive function of 30 patients with unruptured intracranial aneurysms before and after neurosurgical clipping. The authors reported a significant deterioration in cognitive tests in 17 patients (55%) after the first month. However, three months after the operation, all patients recovered to preoperative levels in a second cognitive evaluation. Hillis et al.⁶ also performed detailed cognitive evaluation in 12 patients with diagnosis of unruptured intracranial aneurysms. The authors noted significant differences between preoperative and postoperative performance only on a few tests (measures of word fluency, verbal recall and

Stroop test). The significance of those results was considered questionable. Another interesting study of cognitive deterioration was performed by Ohue et al.¹⁰. The authors analyzed 43 patients with unruptured aneurysms before and after clipping and found that in 17 (40%) neuropsychological function had deteriorated 1 month after surgery. On follow-up 6 months later, six patients had completely recovered, five patients partially recovered, and three patients had not recovered.

On the other hand, some recent published papers showed that neurosurgical clipping of unruptured intracranial aneurysms is not associated with cognitive dysfunction. Tuffiash et al.⁹ studied a consecutive series of 25 patients who underwent surgical clipping to unruptured aneurysms. The patients were submitted to a battery of neuropsychological tests 1 week preoperatively and again postoperatively (before hospital discharge and at 3-month follow-up if they had deficits at discharge). The authors found no evidence of long-term cognitive deficits resulting from aneurysm clipping. Another recent study with favorable cognitive results was published by Otawara et al.⁷. The authors performed a detailed cognitive analysis before and after surgery for unruptured aneurysms in 44 patients. They found that neurosurgical clipping did not impair cognition in their series.

The present study also showed favorable general and neuropsychological outcome for all the forty patients submitted to clipping. Surgical morbidity was observed only in 2 patients (5%), while systemic morbidity occurred in 6 (15%). Since all morbidity was transient and there were no deaths in the series, these results compare favorably with the most positive rates found in literature. However, it is important to reflect on some aspects of the systemic morbidity. Phenytoin toxicity was seen in 4 patients (10%), unusually high rate compared to the incidences reported in literature. In more recent cases, phenytoin toxicity was not seen with such high frequency.

The cognitive results obtained in the present series with the Mini-Mental State Examination can also be considered remarkable, even though this test was the sole cognitive instrument performed. The Mini-Mental State Examination is one of the most widely used clinical instruments for quickly detecting cognitive impairment. This test, through its seven domains, can be used to screen for cognitive impairment, to estimate the severity of cognitive impairment at a given point in time, to follow the course of cognitive changes in an individual over time, and to document an individual's response to treatment^{12,13}. However, although the Mini-Mental State Examination can detect major cognitive information, the authors agree that it does not substitute a full neurocognitive test battery.

In conclusion, the present study suggests that neuro-

surgical clipping for unruptured intracranial aneurysm does not result in major cognitive dysfunction as determined by the Mini-Mental State Examination. Further studies are necessary to confirm this hypothesis.

REFERENCES

1. International Study of Unruptured Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of neurosurgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725-1733.
2. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 2003;362:103-110.
3. Zipfel GJ, Dacey RG. Update on the management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus* 2004;17:E2.
4. Frazer D, Ahuja A, Watkins L, Cipolotti L. Coiling versus clipping for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. *Neurosurgery* 2007;60:434-442.
5. Molyneux A, Kerr RSC, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet* 2005;366:809-817.
6. Hillis AE, Anderson N, Sampath P, Rigamonti D. Cognitive impairments after surgical repair of ruptured and unruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:608-615.
7. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Yamadate K. Cognitive function before and after surgery in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 2005;36:142-143.
8. Raaymakers TWM, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:1531-1538.
9. Tuffiash E, Tamargo R, Hillis A. Craniotomy for treatment of unruptured aneurysms is not associated with long-term cognitive dysfunction. *Stroke* 2003;34:2195-2199.
10. Ohue S, Oka Y, Kumon Y, et al. Importance of neuropsychological evaluation after surgery in patients with unruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 2003;59:269-276.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
12. King JT, DiLuna ML, Cicchetti D, Tsevat J, Roberts MS. Cognitive functioning in patients with cerebral aneurysms measured with the Mini Mental State Examination and the telephone interview for cognitive status. *Neurosurgery* 2006;59:803-811.
13. Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1061-1067.
14. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000;93:379-387.
15. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the First Annual J. Lawrence Pool Memorial Research Symposium. Controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2008;62:183-194.
16. Samson DS, Hodosh RM, Clark WK. Surgical management of unruptured asymptomatic aneurysms. *J Neurosurg* 1977;46:731-734.
17. Solomon RA, Fink ME, Pile-Spellman J. Surgical management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1994;80:440-446.
18. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2000;31:2742-2750.
19. Ogilvy CS, Carter BS. Stratification of outcome for surgically treated unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2003;52:82-88.
20. Moroi J, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N. Morbidity and mortality from surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms at Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita. *Neurosurgery* 2005; 56: 224-231.
21. Fukunaga A, Uchida K, Hashimoto J, Kawase T. Neuropsychological evaluation and cerebral blood flow study of 30 patients with unruptured cerebral aneurysms before and after surgery. *Surg Neurol* 1999;51:132-139.

ARTIGO 2

(A SER SUBMETIDO APÓS SUGESTÕES DA BANCA)

**LONG-TERM BEHAVIORAL AND COGNITIVE OUTCOME AFTER
MICROSURGICAL CLIPPING OF INCIDENTAL UNRUPTURED INTRACRANIAL
ANEURYSMS OF THE ANTERIOR CEREBRAL CIRCULATION**

**LONG-TERM BEHAVIORAL AND COGNITIVE OUTCOME AFTER
MICROSURGICAL CLIPPING OF INCIDENTAL UNRUPTURED INTRACRANIAL
ANEURYSMS OF THE ANTERIOR CEREBRAL CIRCULATION**

Arthur A. Pereira Filho, MD^{1,2}; Adriana G. Pereira, MSc¹; Leonardo C. Lima, MD²;
Jorge L. Kraemer, MD, PhD²; Mirna W. Portuguese, PhD¹

(1) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brasil.

(2) Hospital São José, Complexo Hospitalar Santa Casa
Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding Author: Arthur A. Pereira Filho, MD, PhD.

Adress: 30 Costa Street, suit 605. Zip Code: 90110-270. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone/Fax: (55) 51 32302666. Email: arthurpereirafilho@gmail.com

ABSTRACT

Background: Recent technological advances in neuroimaging modalities, associated with increased prevalence of cerebrovascular diseases in general have resulted in more frequent incidental detection of unruptured intracranial aneurysms. When opting for therapeutic intervention, it is a consensus that most lesions can be treated with acceptably low morbidity and mortality rates, regardless of the method performed. Recently, some studies have suggested that changes in cognitive status could be a form of complication attributable to microsurgical treatment. However, to the present date, no study had behavioral analysis or evaluation of cognitive functions with a term greater than 12 months postoperatively. This pioneering study contributes to the pursuit of new knowledge on these topics.

Aims: To evaluate the impact of microsurgical treatment on cognitive and behavioral functions in patients with incidental unruptured intracranial aneurysms of the anterior cerebral circulation.

Method: A within-subjects clinical trial was performed including 40 patients submitted to microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysms of the anterior cerebral circulation through left or right pterional approach. Subjects were evaluated in three stages: preoperative period, three months and three years after surgery. The cognitive and behavioral tests applied were: Mini Mental State Examination, Wechsler Adult Intelligence Scale III, Wechsler Memory Scale III, Boston Naming Testing, Stroop Test, Verbal Fluency Test and FrSBe (Frontal Systems Behavior Scale). Traditional epidemiological and outcome parameters were also analyzed. Paired Student's t test and analysis of variance (ANOVA), followed by *post-hoc* test of Bonferroni were used for statistical purposes. Results were considered significant when $p \leq 0.05$.

Results: Among the 40 patients of the study, feminine gender predominated (87.5%) and the mean age was 54.1 years. The topographic distribution of treated aneurysms was: internal carotid artery (45%), middle cerebral artery (45%), and anterior communicating artery (9%). Five patients had multiple aneurysms. Aneurysm's sizes ranged between 3 and 15 mm (mean: 5.67 mm). The aneurysms were completely excluded by clipping in 95% of cases. Neurologic complications occurred on 7.5% of the cases and there were no deaths. The cognitive and behavioral tests showed no worsening in the performance of patients after microsurgical intervention in the short

or long term. Clinical and demographic characteristics (gender, age, education and risk factors for cerebrovascular disease) were not predictive variables for cognitive or behavioral changes. Surgical approach, surgeons` learning curve, topography, multiplicity and size of aneurysms did not interfere with the results of the tests as well.

Conclusion: Microsurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysms did not alter the behavioral and cognitive functions in the short or long term. The intervention had a very high efficacy, associated to a low morbidity and mortality rates and a very good postoperative functional outcome.

Keywords: Behavior; Cognition; Intracranial aneurysm; Microsurgical clipping; Neuropsychological assessment.

INTRODUCTION

Recent technological advances in neuroimaging modalities, associated with increased prevalence of cerebrovascular diseases in general have resulted in more frequent incidental detection of unruptured intracranial aneurysms (1). Intracranial aneurysms can adversely affect quality of life of patients in case of rupture, compressive effect, embolism or complication of neurosurgical procedures (2). Subarachnoid hemorrhage is the most common clinical manifestation, which may cause overall mortality around 45% and significant morbidity in up to 75% of survivors (3, 4).

It is clearly appropriate the decision of treating definitively ruptured intracranial aneurysms, in order to prevent rebleeding and potentially fatal complications. Nevertheless, the decision about when to treat incidental unruptured aneurysms is certainly more complex. Clinical studies have reported conflicting data on natural history, risk of rupture and morbidity associated with their treatment, giving rise to a considerable debate about what would be the optimal management for patients with this diagnosis (5, 6).

When opting for therapeutic intervention, it is a consensus that most lesions can be treated with acceptably low morbidity and mortality, regardless of the method performed: direct microsurgical clipping, endovascular methods (coiling) or combined intervention (7-9). However, after the publication of the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm – ISUIA (10), in 1998, the morbidity related to microsurgical clipping has become a theme more evident because of suggestions that changes in cognitive status could be a form of complication associated with the microsurgical treatment.

Following ISUIA (1998), further studies with different methodologies involving microsurgical treatment of aneurysms and cognition emerged and showed conflicting results. While some authors reported that the microsurgical clipping is not associated with cognitive impairment (7, 11-13), others showed strident decline on neuropsychological outcomes after the intervention (9, 14-16).

However, to the present date, no study had behavioral analysis or evaluation of cognitive functions with a term greater than 12 months postoperatively. This pioneering study contributes to the pursuit of new knowledge on these topics.

SUBJECTS AND METHODS

Patient Population and Study Design

The patients of this within-subjects clinical trial were drawn from a series of 62 subjects with unruptured intracranial aneurysms operated on by the same neurosurgical team over 42 months (July 2005 to January 2009). The inclusion criteria for the present study were as follows: diagnosis of incidental unruptured saccular intracranial aneurysm in the anterior cerebral circulation; age between 21 and 70 years old; and signed informed consent. Patients with obvious cognitive impairments (I.Q. lower than 80), inability to read or to understand the consent form, past medical history of psychiatric disorder, occlusive cerebrovascular disease, intracranial hemorrhage or symptomatic aneurysm were excluded.

Forty patients filled the above criteria and were included in the study group. Subjects had cognition and behavior assessed in three stages: preoperative, three months and three years after surgery. Ethical approval was granted by the Institutional Review Board (Comitê de Ética em Pesquisa – Complexo Hospitalar Santa Casa).

Therapeutic Procedure: Microsurgical Clipping

Standard left or right pterional approaches were performed using the operating microscope. After widely opening of the Sylvian fissure and cerebrospinal fluid cisterns, self retractors were intermittently used on the frontal and temporal lobes. After identification and dissection, the aneurysms were excluded from circulation by the placement of a clip (Vicca®) across the neck. Cerebral veins were carefully preserved. All operations were performed by the authors.

Cognitive and Behavioral Assessment

Subjects were evaluated in preoperative period, three months and three years after surgery. The cognitive and behavioral tests applied were: Mini Mental State Examination, Wechsler Adult Intelligence Scale III, Wechsler Memory Scale III, Boston Naming Testing, Stroop Test, Verbal Fluency Test and Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) (17-23). The tests were performed by a trained neuropsychology group. Traditional epidemiological and outcome parameters were also collected and analyzed.

Sample Calculation and Statistical Analysis

The sample calculation was performed with PEPI Software (Programs for EPIdemologists). The minimum number of patients needed for the study was 26 ($\alpha = 0.05$; test power 80%). However, it was defined as a goal to include 40 patients because of the possibility of losses during the long development period of the study.

Statistical analysis was performed with Paired Student's t test and Analysis of Variance (ANOVA) followed by *post-hoc* test of Bonferroni. To compare changes between groups, determined by classificatory variables, we use the delta score (final value – initial value). Additionally, we calculated the standardized mean difference (E/S) in order to estimate the magnitude of the effect. In all cases, values of $p \leq 0.05$ were considered significant. All data were analyzed with help of the Statistical Package for Social Sciences Software (*SPSS, version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA*).

RESULTS

Clinical and demographic characteristics of the study group are presented in Table 1. About 80% of patients had incidental diagnosis of unruptured intracranial aneurysm during the investigation of nonspecific neurological issues such as vertigo, migraine, facial pain or paresthesia. In 7 cases, the diagnosis of intracranial aneurysm was established during additional imaging investigation because of the positive history for familial aneurysms. All these patients were asymptomatic.

Table 1 - Clinical and Demographic Characteristics of the Study Group

Variables	Patients (n = 40)
Gender	
male	5 (12.5%)
female	35 (87.5%)
Age (mean, years)	
	23 – 70 (54.1)
Education	
less than 8 years	11 (27.5%)
8 – 12 years	12 (30.0%)
more than 12 years	17 (42.5%)
Risk factors for intracranial aneurysm	
hypertension	25 (62.5%)
smoking	7 (17.5%)
dyslipidemia	4 (10.0%)
polycystic kidney disease	1 (2.5%)
Family history of intracranial aneurysm	
present	7 (17.5%)
absent	33 (82.5%)

Table 2 presents data on the topographic features of intracranial aneurysms. Of the 40 patients, 5 (12.5%) had multiple aneurysms. Regarding the size distribution of the 46 aneurysms treated surgically, there was variation between 3 and 15 mm. Further details are presented in Table 3.

Imaging diagnosis of aneurysms was always confirmed preoperatively by computed tomography angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA) or conventional angiography. A varied combination of these methods was used in most cases. Conventional angiography was performed in 80% of patients.

Table 2 - Topographic Characteristics of Intracranial Aneurysms

Variables	Patients (n = 40)
Topography of aneurysms*	n
Single Aneurysms	35
Left Internal Carotid Artery	10
Right Internal Carotid Artery	8
Right MCA	8
Left MCA	7
ACoA	2
Multiple Aneurysms	5
Right MCA + Right MCA	2
ACoA + Right MCA	1
Left Opht + Left PCom	1
ACoA + Left PCom + Left MCA	1

MCA: middle cerebral artery, ACoA: anterior communicating artery, Oph: carotid-ophthalmic junction, PCom: carotid-posterior communicating junction

*According to Yasargil (24), internal carotid aneurysms include the following sites: carotid-ophthalmic, carotid-superior hypophyseal, carotid-posterior communicating and carotid bifurcation.

Table 3 - Sizes of the Intracranial Aneurysms

Variables	n
Size of the aneurysms	n = 46
< 5 mm	17 (37%)
5 – 10 mm	23 (50%)
≥ 10 mm	6 (13%)
Mean, mm (standard deviation)	5.67 (2.83)

SURGICAL RESULTS

All patients underwent only one surgery for the treatment of their intracranial aneurysms. Right pterional approach was performed in 21 cases and left pterional in 19. For aneurysms of the anterior communicating complex, based on the personal choice of surgeons, the approach was performed preferably on the right side. In only one case, the approach was through the left side, because the patient had two aneurysms on this side.

Aneurysms were completely excluded with the directly clipping in 95% of the cases. Among most of these (60%), the clipped aneurysm was also purposely perforated for the purpose of checking their complete elimination. Intraoperative aneurysmal rupture occurred in only 1 patient. Rupture was quickly resolved by direct clipping of the aneurysm, resulting in no hemodynamic effect. Temporary arterial clamping maneuvers were not needed in any of the 40 patients in the study.

Postoperative neurologic complications occurred in 3 cases (7.5%). Two patients had left hemiparesis, while another patient had mild dysarthria and right hemiparesis immediately after surgery. The topography and size of the treated aneurysms in these cases were: right middle cerebral artery (5 mm), right posterior communicating artery (5 mm) and left posterior communicating artery (4 mm). In the long-term assessment, these patients had little improvement of their deficits. There was no surgical mortality in the study.

Regarding to the results of Glasgow Outcome Scale, 36 patients always have had the maximum score (5) in all the postoperative evaluations: immediate, short-term (3 months) and long-term (3 years). Four patients had a score of 4 (moderate disability, able to live independently) in the immediate postoperative period. One of these fully recovered neurological function in the late postoperative period.

During the three years of the study, 10 patients lost follow-up. The reasons were: loss of contact (n = 5), waiver to participate (n = 3), new disabling disease (n = 1), death unrelated to the aneurysm (n = 1).

COGNITIVE AND BEHAVIORAL RESULTS

Table 4 shows the overall values for the cognitive tests at different periods of the neuropsychological assessment. It is observed that there was no statistically significant difference in most tests. Only the logical memory subtests I and II of the WMS III test showed $P < 0.05$, however late results were higher, resulting in positive magnitude of effect.

Table 4 - Values for Cognition Assessment

Variable	Preoperative n = 40	3 Months n = 40	3 Years n = 40*	P	E/S
MMSE	28.4 ± 1.4	28.5 ± 1.1	28.7 ± 0.9	0.421	0.25
IQ	103.2 ± 11.7	103.2 ± 10.0	104.1 ± 9.4	0.585	0.08
Vocabulary	49.1 ± 9.5	48.4 ± 9.4	49.2 ± 9.3	0.555	0.01
Block Design	25.2 ± 7.0	25.1 ± 6.2	25.1 ± 6.0	0.992	-0.02
Logical Memory I	25.8 ± 5.8 ^a	26.9 ± 7.3 ^{a,b}	28.6 ± 6.9 ^b	0.003	0.44
Logical Memory II	22.6 ± 6.6 ^a	23.3 ± 7.4 ^a	25.4 ± 6.9 ^b	0.020	0.42
Visual Memory I	34.3 ± 3.8	35.0 ± 4.3	35.3 ± 3.4	0.117	0.28
Visual Memory II	31.2 ± 6.4	32.2 ± 6.3	32.6 ± 5.7	0.174	0.23
Stroop Test	39.3 ± 13.7	40.8 ± 25.1	36.1 ± 10.2	0.280	-0.26
Verbal Fluency Test	17.7 ± 4.5	17.3 ± 4.5	17.3 ± 4.4	0.730	-0.09
Boston Naming Test	59.1 ± 2.1	59.0 ± 2.5	58.4 ± 1.7	0.252	-0.37

Data are presented as mean ± standard deviation. P: statistical significance obtained from analysis of variance for repeated measures. Index letters mismatched represent statistically significant differences in the *post-hoc* procedure of Bonferroni test. [*]: Estimation of missing data for LOCF (last observation carried forward). E/S: the magnitude of the effect of the mean standardized difference between the preoperative period and 3 years. MMSE: Mini Mental State Examination. IQ: Estimated Intelligence Quotient (Wechsler Adult Intelligence Scale III). Vocabulary and Block Design: subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale III. Logical Memory I, II and Visual Memory I and II: subtests of the Wechsler Memory Scale III

Table 5 presents the average and standard deviation data of the Frontal Systems Behavior Scale applied in the study. It is possible to observe that there was no statistically significant difference in any of the subdivisions of the test. Analyzing the FrSBe Total Score, despite the $P = 0.020$, we note that the magnitude of effect was small and positive.

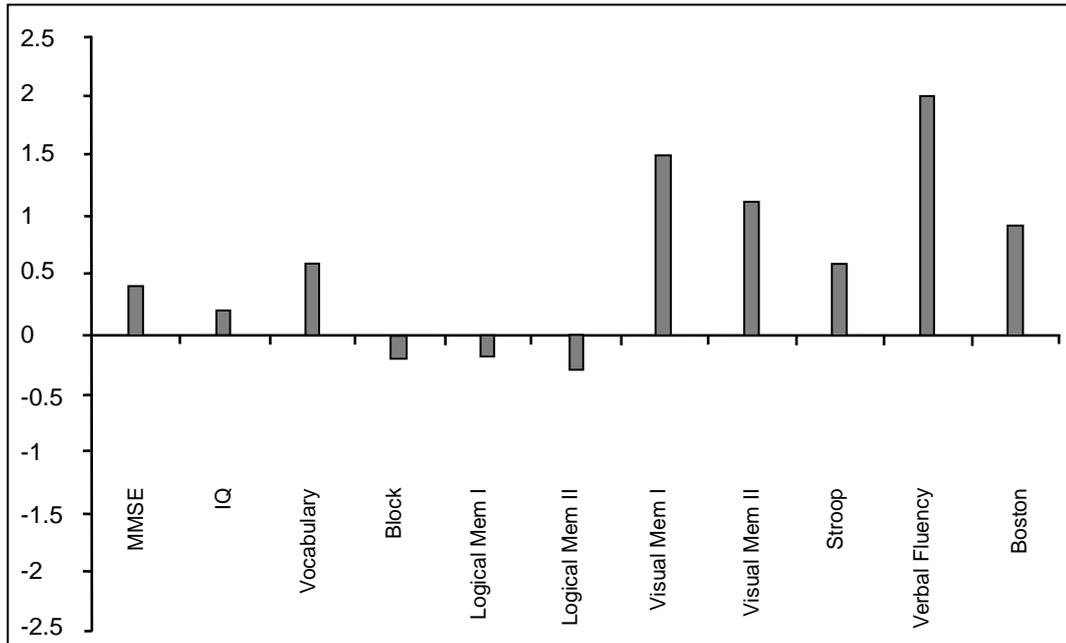
Table 5 - Values for the Frontal Systems Behavior Scale

Variable	Preoperative n = 30	3 Years n = 30	P	E/S
FrSBe Apathy	66.6 ± 11.2	69.0 ± 12.9	0.094	0.20
FrSBe Disinhibition	57.3 ± 9.0	59.0 ± 9.3	0.282	0.19
FrSBe Executive Dysfunction	55.1 ± 5.9	56.3 ± 6.5	0.143	0.19
FrSBe Total Score	59.8 ± 7.6	62.2 ± 8.6	0.020	0.30

Data are presented as mean ± standard deviation. P: statistical significance obtained from analysis of variance for repeated measures. E/S: the magnitude of the effect of the mean standardized difference between the preoperative period and 3 years. FrSBe: Frontal Systems Behavior Scale

Clinical and demographic characteristics (gender, age, education and risk factors for cerebrovascular disease) were not predictive variables for cognitive or behavioral changes. Surgical approach, surgeons' learning curve, topography, multiplicity and size of aneurysms did not interfere with the results of the tests as well.

For the sole patient who had intraoperative aneurysmal rupture, we analyzed their performance on cognitive tests in z scores, comparing to all other patients treated surgically. There was no statistically significant difference between the groups (Graphic 1).



Graphic 1: Performance on cognitive tests in z scores, comparing the sole patient who had intraoperative aneurysmal rupture to all other patients

DISCUSSION

The management of intracranial aneurysms has been one of the most intriguing topics of contemporary neurosurgery. The fundamental point of controversy is what would be the best option for a patient who presents with an unruptured lesion: only the observation over time or treatment with definitive occlusion of the aneurysm. The answer to the dilemma should be based on a critical analysis of the natural history of the pathology in counter-point to the risks of therapeutic intervention for each specific case (25).

In this context of risk assessment of the intervention, the publication of the ISUIA (10) in 1998 is considered a landmark in neurosurgical literature, because the morbidity related to microsurgical clipping has become an apparent issue due to the suggestion that changes in cognitive status could be a form of complication attributable to microsurgical treatment. Until that moment, the literature had only cognitive information related to ruptured intracranial aneurysms, where the neuropsychological impairments observed in most patients had been essentially associated to injuries caused by the devastating aneurysmal hemorrhage (26-29).

In the years following the publication of the ISUIA (10), the association between cognitive function and neurosurgical intervention for unruptured intracranial aneurysms was the issue of some new studies with dissimilar methodologies (7, 9, 11-16). The results were contradictory and, to the present day, there is no consensus on whether the microsurgical clipping of unruptured intracranial aneurysm is associated or not with cognitive dysfunction.

Observing more closely the methodologies of these studies, it was noted that among the many tools used for neuropsychological testing, none of them deeply analyzed the behavior of patients who underwent microsurgical intervention for unruptured intracranial aneurysm. In addition, there are missing data related to the assessment of cognitive functions with a term greater than 12 months after intervention, since some studies have shown cognitive impairments in some patients at that time. Considering these significant shortcomings of information, the present study was designed in order to pursue new knowledge for these topics.

CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE

The final number of patients in the study sample was 40 (5 males, 35 females). This gender distribution corroborates findings in the literature, which shows a predominance of the disease in females than males (7, 11-15).

Patients' ages ranged between 23 and 70 years (mean 54.1 years). Observing similar studies that included subjects with unruptured intracranial aneurysms who underwent microsurgical clipping, it appears that they had similar data to the present work (6, 7, 9, 10, 13-16).

Regarding the presence of risk factors for cerebrovascular disease, we found that hypertension, present in 62.5% of patients, and smoking, found in 17.5%, were the factors most prevalent in this study. Comparing these data with the literature, there is similarity with both ISUIA studies (6, 10) in relation to hypertension. On the subject of smoking, however, the ISUIA studies reported prevalence in about 40% of patients. This percentage is greater than the one found in this study. It is believed that the difference can be attributed to the omission of the patients when informing on that habit or it can be assigned to chance.

Positive family history was found in 17.5% of patients in this study. These data corroborate other studies, which reported that 7% to 20% of patients with intracranial aneurysms have at least one relative of first or second degree with history of intracranial aneurysms (30, 31).

Multiple aneurysms were observed in 12.5% of the patients enrolled in the present study. This is corroborated by the neurosurgical literature, which shows that the frequency of aneurysms` multiplicity varies between 10 and 34% depending on the diagnostic investigation and the type of study (32-34).

Topography of Aneurysms

In relation to the topography of the 46 unruptured aneurysms of the anterior cerebral circulation treated in the present study, we observed aneurysms in the internal carotid artery (21 cases, 45%), middle cerebral artery (21 cases, 45%) and anterior communicating artery (4 cases, 9%). Comparing to the neurosurgical literature, we realize that this topographic distribution is similar to most studies involving unruptured aneurysms and cognition (6, 10, 11, 13, 15). Fukunaga *et al.* (16), however, reported a higher prevalence of middle cerebral artery aneurysms (36%) compared to the internal carotid artery aneurysms (30%) and anterior communicating artery (26%).

It should be noted that the topographic distribution for unruptured aneurysms in these studies differs from that reported for ruptured intracranial aneurysms in general, where there is a clear predominance of aneurysms of the anterior communicating complex. Yasargil (24), in his 1012 series of aneurysms treated, reported incidences of 40% for aneurysms in the anterior cerebral artery, 31% in internal carotid artery and 18% in middle cerebral artery. One possible explanation for this difference is that aneurysms of the internal carotid and middle cerebral seem to be more easily identified in general neuroimaging studies such as CT and MRI which are widely used in clinical practice for the investigation of nonspecific neurological symptoms.

Size of aneurysms

Regarding the size distribution of the 46 aneurysms treated in the present study, we observed a variation from 3 to 15 mm, where 50% of cases had size between 5 and 9 mm. The mean size was 5.67 mm. The data resemble those of

most studies on the topic found in literature. In both ISUIA studies (6, 10), aneurysms are treated when size is equal or larger than 2 mm. In the study by Ohue *et al.* (15), the variation in the size of aneurysms was also 3 to 15 mm and the mean diameter was 6.0 mm. In the study by Fukunaga *et al.* (16), size variation was from 3 to 25 mm and the mean was 6.3 mm, while in the study by Kubo *et al.* (11), the mean size of aneurysms was 7.4 mm.

The indication for treatment of unruptured aneurysms according to their size is a controversial issue in literature. American Heart Association, based on the studies by Bederson *et al.* (35) and Mayberg *et al.* (36), recommends treatment for aneurysms larger than 5 - 7 mm in patients with acceptable surgical risks. However, according to Bohman *et al.* (37), deciding which cases should be treated remains controversial due to the fact that small aneurysms may also have rupture. Numerous published studies have showed that the small aneurysms were the most likely to have rupture (38-40). Some speculation in the past by Wiebers *et al.* suggested that the rupture would reduce the size of these aneurysms (41). However, a recent study, by Rahman *et al.* (42), enrolling 13 patients with vascular neuroimaging before and after the rupture has not confirmed this hypothesis and concluded that the unruptured intracranial aneurysms do not shrink when they rupture.

Our clinical experience also shows that aneurysms smaller than 5 mm may also present with rupture. Due to these factors, combined with the fact that a small sized unruptured aneurysm is always the best clinical setting for the microsurgical clipping, our therapeutic decisions have been by microsurgical intervention in most cases where the aneurysm has a size equal to or greater than 3 mm, except when the surgical risk is high.

In this difficult decision-make scenario, neurosurgeons have to consider the fact that it is over simplistic to think that the size is enough information to predict the behavior of an aneurysm. Some studies suggest an extensive list of other variables that possibly influence the risk of rupture: aneurysmal hemodynamics, regional perfusion pressure, volume-pressure ratio, wall thickness, shape of the aneurysm, genetic factors, aneurysm growth rate, among others (43-47). It is assumed that the current knowledge on intracranial aneurysms is fraught with gaps and deficits. Currently, despite the attempts of recommendation for treatment protocols, a recent study by Akiyama *et al.* (48) revealed that, in clinical practice, most neurosurgeons do not trust and do not follow the guidelines suggested and usually make decisions

based on personal experience and the desire of patients. These facts should be reflected.

Imaging Diagnosis of Aneurysms

Imaging diagnosis of aneurysms in this study was always confirmed preoperatively by CTA, MRA or conventional angiography. A varied combination of these methods was used in most cases, as reported in Table 5. Of the 40 patients, we showed that 32 of them underwent conventional angiography. However, although this examination still is the gold standard method for detection and characterization of aneurysms, we think that it is not always necessary and, besides, it brings risks of complications in up to 1.3% of cases (49).

The recent development of noninvasive neuroimaging techniques such as CTA and MRA has encouraged neurosurgeons to use these modalities more often in clinical practice (5). Besides avoiding the risks associated with conventional arteriography, studies have reported excellent sensitivity and specificity for detection of intracranial aneurysms greater than 3 mm (50, 51). In fact, some neurosurgeons have been using CTA or MRA as a sole preoperative examination for less complex intracranial aneurysms and they have been reporting very satisfactory results with this conduct (52, 53). We must emphasize that this has been our tendency in recent years. The use of CTA with three dimensions reconstruction has been an increasingly routine, while the conventional arteriography has been required only when there is need for more detailed anatomic information for surgical planning.

SURGICAL RESULTS

All 40 patients in this study underwent only one surgery for the treatment of their intracranial aneurysms. The approaches were distributed between right pterional (21 cases) and left pterional (19 cases). For aneurysms of the anterior communicating complex, the approach was performed preferably on the right side. This option was a personal choice of surgeons. The decision can be justified by the convenience of surgical management (surgeons are right handed) and the presumed lower morbidity risk with an approach through the non-dominant hemisphere (24, 54). It should be noted that the study by Chemale (55), including 60 patients with anterior

communicating complex aneurysms investigated by angiography, found that aneurysms should be operated from the side of preferential angiographic filling, regardless of which side is that. The author noted that with the advent of microsurgical techniques, the effects of surgical manipulation were minimized and less traumatic. Moreover, the difficulties encountered by right-handed surgeons with the left approaches are counterbalanced by the ease in the neck dissection and the lower risk of intraoperative rupture of the aneurysm consequently. Although we do admire this publication, we believe that in the case of unruptured aneurysms, the side of approach should be a personal choice of the neurosurgeon based on a case by case analysis. Of the 4 cases of complex anterior communicating aneurysms treated in this study, three cases were approached through the right side and only in one case the approach was performed through the left side due to the presence of other two aneurysms on this side. There was no intraoperative rupture or difficulty in aneurysmal neck dissection. Furthermore, in order to know which side is the preferential for aneurysm filling, it must be performed conventional angiography, which is a method that carries considerable morbidity risks.

Regarding the exclusion of the aneurysms of the cerebral circulation, the lesions were completely occluded by directly clipping in almost all cases (95%) of the present study. This is corroborated by findings from several surgical series enrolling unruptured aneurysms, which reported rates of complete obliteration between 90 and 95% in angiographic studies (56-58). In 60% of cases with total aneurysm occlusion of our study, besides clipping the lesion was also purposely perforated for the purpose of checking their complete elimination. We think that this maneuver, although a little risky, can help in certain cases where the occlusion of the aneurysmal neck with the clip is not complete.

Regarding intraoperative aneurysmal rupture, only 1 patient (2.5%) had this complication in the present study. This finding is similar to the results of the studies by Leipzig *et al.* (59) and Kheireddin *et al.* (60), who reported intraoperative rupture in 1.2% and 2.5%, respectively, for patients with unruptured aneurysms treated in their series. These authors also reported that the use of temporary arterial clamping maneuvers can significantly reduce the incidence of intraoperative rupture. In the present study, however, these procedures were not necessary in any of the 40 treated patients.

Postoperative neurologic complications occurred in 7.5% of cases of this study and there were no deaths. These data corroborate the findings of important studies found in the neurosurgical literature. Several authors have reported overall rates of morbidity of microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysms varying between 0.6% and 25%, depending primarily on the size and topography of the lesions. Regarding mortality, the rates vary between 0 and 3.8% (6, 10, 61-65). Evaluating details of the cases presenting with neurological complications in the present study, we observe that the aneurysms were small in size (4 and 5 mm) and topographies were easily accessible (posterior communicating artery and the artery middle cerebral). Although the literature shows that aneurysms more susceptible to surgical complications are the ones with larger sizes and complex topographies, this was not confirmed by our study.

Regarding the results of Glasgow Outcome Scale, we observed that 93% of patients had maximum score of 5, while 7% had a score 4 (moderate neurological dysfunction, independent living) in the late postoperative assessment. These data corroborate the results of some neurosurgical series for unruptured intracranial aneurysm (6, 10, 61-65). It is worth mentioning that the Glasgow Outcome Scale is not a reliable measure for analysis of cognitive outcome. According to Raaymakers (66) and Orz *et al.* (67), this scale measures only the general neurological status and patients considered as maximum score of 5 (good recovery) may not have returned to their preoperative functional status.

COGNITIVE AND BEHAVIORAL RESULTS

Cognition

On the subject of the cognitive results of this study, the data show that there was no deterioration in cognitive functioning of patients undergoing microsurgical clipping in short and long-term postoperative evaluations compared to baseline data.

These data corroborate findings in the literature. The study by Tuffiash *et al.* (13) reported that clipping of unruptured intracranial aneurysms was not associated to cognitive impairment. The authors studied 25 consecutive patients who underwent microsurgical intervention. Extensive cognitive assessments were performed in the preoperative period, at the time of hospital discharge and three months after surgery

if there was cognitive impairment at hospital discharge. The authors found no significant difference in most tests. Cognitive decline was observed in only 3 of 25 patients in the early postoperative evaluation. However, only one did not return to cognitive baseline levels after 3 months of follow-up. This patient suffered perioperative cerebral ischemia, staying with right hemiparesis and aphasia.

Another important study was published by Otawara *et al.* in 2005 (7). The authors performed a full cognitive assessment before and after surgery in 44 patients who underwent microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysm. The tests were performed 1 month before and 1 month after surgery. After analyzing the results, the authors concluded that clipping did not affect cognitive function.

In 2009, Haug *et al.* (14) published a study enrolling 15 patients with unruptured aneurysms of the middle cerebral artery. The authors applied extensive battery of cognitive tests and found some cognitive impairment in the evaluation 3 months postoperatively. However, in the long-term assessment (12 months), all patients returned to baseline cognitive results, except for vocabulary and motor skills. The authors conclude that, in patients undergoing microsurgical clipping for unruptured middle cerebral artery aneurysms, the long-term cognitive functioning was close to the baseline results.

Another study, recently published by Kubo *et al.* (11), reported data from 28 Japanese patients with advanced age (70 to 75 years) who underwent microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysm. A month before and one month after surgery, patients underwent a considerable battery of cognitive tests. The authors found no cognitive dysfunction in this population as well.

Recently, our group published the first Brazilian study involving the issue microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysms and cognitive assessment (12). The study enrolled 40 patients who were evaluated with the Mini Mental State Examination preoperatively and one month after the intervention. There was no major cognitive impairment in this population.

Unlike cognitive favorable findings the above-mentioned studies, some publications found in the literature suggest an association between neurosurgical clipping and postoperative cognitive impairment.

In the ISUIA (10), published in 1998, the authors reported that in a group of 798 patients undergoing craniotomy, 93 (11.6%) had abnormal cognitive evaluation 30 days after the procedure, and 69 patients (8.7%) maintained cognitive impairment

1 year after the intervention. In this study, however, assessment of cognitive function was only performed with the Mini Mental State Examination and Telephone Interview for Cognitive Status and there was no proper baseline cognitive assessment.

Fukunaga *et al.* (16) developed a different methodology for their cognitive study. The authors evaluated cognitive function before and after microsurgical clipping in 30 patients diagnosed with unruptured intracranial aneurysm from anterior or posterior circulation. The authors reported a significant cognitive impairment in 55% of patients in the assessment performed one month after the intervention. However, all patients returned to baseline cognitive level in the evaluation performed three months after the neurosurgical procedure.

In a study published in 2000, Hillis *et al.* (9) detailed cognitive analysis performed in 12 patients with unruptured intracranial aneurysm. All patients underwent a battery of neuropsychological tests before and after microsurgical clipping (3 months). The authors evaluated the following areas: attention, memory, language, function of the parietal lobe, frontal lobe function, motor function/psychomotor and mood. The authors reported significant differences in tests for verbal fluency, verbal memory and frontal lobe functions in only 2 patients with large aneurysms of the left middle cerebral artery and 2 patients with large aneurysms of the ophthalmic artery.

The second part of the ISUIA (6), published in 2003, had negative cognitive outcomes as well. In this study, the authors suggest that postoperative cognitive deficits may be associated with surgical morbidity, according to the Mini Mental State Examination and Telephone Interview for Cognitive Status. The authors reported that 8.5% of patients had cognitive impairment after 1 year follow-up. However, as in the first part of the ISUIA, the study had no proper baseline cognitive assessment.

In another study, published by Ohue *et al.* (15), the authors analyzed the cognitive aspects in 43 patients with unruptured intracranial aneurysms before and after surgery. The tests used were the Mini Mental State Examination, the “Kana-Hiroi” Test, Kohs Block Design Test and Miyake’s Memory test. The authors reported cognitive decline in 40% of patients (n = 17) in the assessment performed 1 month after surgery. However, six months after surgery, 6 patients recovered fully, 5 patients recovered partially and 3 patients did not recover in the neuropsychological assessment.

We agree that the association between microsurgical clipping of unruptured intracranial aneurysms and impairment in cognitive status is still very controversial subject in the literature. Our study in this context adds new consistent information to this long-lasting discussion, since it is the first to present results with cognitive evaluation 3 years after surgery.

Behavior

Regarding the assessment of behavioral aspects, the FrSBe data showed that neurosurgical intervention did not cause worsening of postoperative results in relation to baseline numbers. Analyzing the scores of FrSBe Total Score, despite the result of a significant P value, it was observed that the magnitude of the effect was small and positive. As the present study is a pioneer in the evaluation of behavioral functions in patients undergoing microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysms, no information is available in the literature for comparison.

It should be noted that the option of including behavioral assessment in this study was due to the fact that some research has shown that individuals with frontal systems dysfunction may be capable of normal performance on traditional neuropsychological assessments, but their behavior in natural conditions of daily life can be disordered, resulting in social and occupational disorders (23).

The FrSBe assessment was proposed therefore to identify and quantify the frontal behavioral syndromes (apathy, disinhibition and executive dysfunction). In the present study, however, the data suggested that surgical manipulation did not alter the behavioral functions in patients with unruptured intracranial aneurysms who underwent microsurgical clipping procedure. This is new information in the literature.

Impact of Clinical, Demographic and Surgical Variables on Behavioral and Cognitive Functions

On the subject of the impact of gender, age and education in behavioral and cognitive tests, there were no statistically significant associations between the delta scores in the tests. Although some recent studies show that visual-spatial tasks differ according to gender (68, 69), this was not confirmed in this study, probably because the sample of male patients was too small. Regarding age, the literature, although scarce, is controversial, when we analyze the impact of age on cognitive function in patients undergoing microsurgical clipping for unruptured intracranial aneurysms.

While the study by Kubo *et al.* (11) showed that elderly patients do not have cognitive impairment, the study by Ohue *et al.* (15) showed poorer cognitive performance in these patients compared to younger patients. Our findings corroborate the study by Kubo *et al.*

Regarding the impact of major risk factors for cerebrovascular disease (hypertension and smoking) in cognitive and behavioral tests, we found that there was no significant association between these variables. The literature review on the impact of hypertension on cognition shows that most studies indicate that the disease is negatively related to performance on cognitive tests (70, 71). Some studies, however, do not show such association (72, 73). The results observed in this study corroborate the latter two studies. Patients with hypertension did not show worse cognitive and behavior performance when compared to patients without this diagnosis.

On the topic of the impact of smoking on cognitive function, the literature is scarce on the subject. Study by Fukunaga *et al.* (74) enrolled 56 patients with unruptured aneurysms and compared the cognitive performance of 11 heavy smokers with 45 nonsmoking patients. The authors concluded that smokers showed statistically significant postoperative cognitive decline when compared to nonsmokers. These data do not corroborate with the results of this study, where the cognitive performance of smokers was similar to that of patients without the habit. However, our sample of smokers is small for categorical conclusions.

Concerning the impact of the aneurysm's topography on cognitive and behavioral results, our data showed that patients with anterior communicating complex aneurysms showed no statistically significant difference when compared to patients with aneurysms in other topographies. Our results corroborate the study by Hillis *et al.* (9), which stated that the topography of the aneurysm alone was not a predictor of cognitive changes. However, studies by Ohue *et al.* (15) and Fukunaga *et al.* (16) showed different results. In the study by Ohue *et al.* (15), 5 of 7 patients treated for unruptured anterior communicating aneurysms, i.e., 71% of the sample, showed deterioration of neuropsychological functions after surgery. When compared with other topographies, there was a statistically significant difference. The study of Fukunaga *et al.* (16), in turn, also showed impaired cognitive performance in 7 of 8 patients treated with microsurgical clipping for unruptured anterior communicating artery when compared to the internal carotid artery aneurysms. However, when

compared with middle cerebral artery aneurysms, they did not find statistically significant associations.

The literature concerning unruptured intracranial aneurysms and the impact of topography on cognitive and behavioral functions is almost null. However, several studies have been published involving ruptured intracranial aneurysms. For aneurysms of the anterior communicating complex, the rupture can lead to so-called “anterior communicating artery (ACoA) syndrome”, which is characterized by amnesia, personality changes, confabulation and executive dysfunction (75, 76). Studies have shown that the potential causes for the syndrome are the brain damage occurred in the prefrontal and basal frontal lobes after the aneurysmal rupture, caused mainly by changes in vascular-perfusion of the basal perforating arteries, which supply the anterior hypothalamus, septum pellucidum, anterior parts of the cingulate gyrus, fornix and corpus callosum (77, 78). In this context, some studies have suggested that the microsurgical clipping of ruptured anterior communicating artery aneurysms can also be a predictor of cognitive morbidity when compared to endovascular procedures or other controls (79, 80).

In the present study, aneurysm at the anterior communicating artery was not a predictive factor for cognitive or behavioral impairment. Obviously, the fact that the sample of patients was too small may have influenced the results. However, this does not invalidate our results, since the only two published studies on the subject had a small sample as well. We therefore suggest that further studies including unruptured anterior communicating aneurysms and cognitive-behavioral assessment should be conducted in order to clarify the issue.

Regarding the impact of multiplicity and size of aneurysms on cognitive and behavioral functions, we found no statistically significant associations between these variables. The study by Ohue *et al.* (15) was the only one to date enrolling unruptured intracranial aneurysms to make comparisons between cognitive assessment, multiplicity and size of aneurysms. Their results corroborate the present study, suggesting that number and size of unruptured aneurysms are not predictive factors for cognitive impairment after clipping. We did not find in the literature any publication that compares multiplicity and size of unruptured aneurysms with behavioral functions.

On the subject of the type of surgical approach, we evaluated the cognitive and behavioral performance in patients who underwent right or left pterional craniotomy. There were no statistically significant associations between the variables, suggesting that surgical manipulation of the dominant cerebral hemisphere does not interfere with neuropsychological tests. No studies were found in the literature for comparison purposes.

For the sole patient who had intraoperative aneurysmal rupture, we analyzed his performance on cognitive tests compared to other patients treated surgically and there was no statistically significant difference between the variables. The literature review of this issue shows, in numerous studies, the association between subarachnoid hemorrhage and cognitive-behavioral functions. Different cognitive deficits have been reported in up to 50% of patients with subarachnoid hemorrhage (81, 82). Studies have shown changes in verbal and nonverbal memory, psychomotor, executive functions, visuospatial functions, among others (83, 84). The suggested risk factors for the impairment are brain exposure to subarachnoid blood, cerebral circulatory arrest due to stroke, intracerebral or intraventricular hemorrhage, hydrocephalus, diffuse vasospasm and topography of the aneurysm (84-86). In the present study, intraoperative rupture did not cause cognitive consequences in the patient who had this complication. We believe that two facts were decisive for this: the rupture was quickly resolved with direct clipping of the aneurysm and there were not necessary temporary arterial clamping maneuvers.

When analyzing the possible impact of surgeons' learning curve over time on patients' cognitive and behavioral outcomes, there were no statistically significant associations between variables. Our findings corroborate to some studies in the neurosurgical literature, which states that the learning curve for microsurgical clipping of unruptured intracranial aneurysms does not influence the surgical results (87, 88).

LIMITATIONS OF THE STUDY

The design used in the study was a non-randomized within-subjects clinical trial. The patients were their own controls with assessment before and after the intervention. Despite the epidemiological literature states that studies with external controls have better level of evidence, this fact partially limit, but does not invalidate

the results of the present study. The authors consider that the patient ends up being a good control of himself, since he presents inexorably the same clinical variables and the only factors that really differ are the intervention and the time between assessments. Another fact that should be considered is the proposal of non-randomization of the study. From an epidemiological standpoint, it is known that this fact may also reduce the level of evidence. It should be noted that the initial planning of this study included randomization of patients with unruptured intracranial aneurysm to endovascular or microsurgical treatment. However, ethical issues did not permit interventional neuroradiology teams to participate in the project.

Considering methodological issues, another limitation that deserves attention was the loss of 10 patients within the 3 years of development of this study. This fact is in agreement with the disadvantages of conducting a long prospective study. In this design, the losses are common throughout the study and, if they are related to outcome, bias may occur. However, as can be seen, the losses occurring in the present study were due to various reasons and not related to exposure or outcome.

Faced with the methodological difficulties encountered in the present study, we do expect to conduct a new study, preferably designed as a randomized clinical trial, which can only be achieved if ethical conflicts are resolved.

CONCLUSIONS

Microsurgical clipping in patients with unruptured intracranial aneurysms did not alter the behavioral and cognitive functions in the short or long term. The intervention had a very high efficacy, associated to a low morbidity and mortality tax and a very good postoperative functional outcome. Further studies are needed to confirm these suggestions.

REFERENCES

1. Seibert B, Tummala RP, Chow R, Faridar A, Mousavi SA, Divani AA. Intracranial aneurysms: review of current treatment options and outcomes. *Front Neurol* 2011; 2(45):1-11.
2. King JT Jr, Tsevat J, Roberts MS. Preference-based quality of life in patients with cerebral aneurysms. *Stroke* 2005; 36:303-9.
3. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369:306-18.
4. Rasmussen PA, Mayberg MR. Defining the natural history of unruptured aneurysms. *Stroke* 2004; 35(1): 232-3.
5. Zipfel GJ, Dacey RG. Update on the management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus* 2004; 17(5):E2.
6. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Wiebers DO, Whisnau JP, Huston J III, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassel NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 2003; 362:103-10.
7. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Yamadate K. Cognitive function before and after surgery in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 2005; 36(1): 142-3.
8. Molyneux A, Kerr RSC, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold J, Sandercock P. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet* 2005; 366:809-17.
9. Hillis AE, Anderson N, Sampath P, Rigamonti D. Cognitive impairments after surgical repair of ruptured and unruptured aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 608-15.

10. International Study of Unruptured Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of neurosurgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339:1725-33.
11. Kubo Y, Ogasawara K, Kashimura H, Otawara Y, Kakino S, Sugawara A, Ogawa A. Cognitive function and anxiety before and after surgery for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. *World Neurosurgery* 2010; 73(4):350-3.
12. Pereira-Filho AA, Pereira AG, Faria MB, Lima LCS, Portuguese MW, Kraemer JL. Microsurgical clipping in forty patients with unruptured anterior cerebral circulation aneurysms: an investigation into cognitive outcome. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(5):770-4.
13. Tuffiash E, Tamargo R, Hillis A. Craniotomy for treatment of unruptured aneurysms is not associated with long-term cognitive dysfunction. *Stroke* 2003; 34:2195-9.
14. Haug T, Sorteberg A, Sorteberg W, Lindegaard KF, Lundar T, Finset A. Surgical repair of unruptured and ruptured middle cerebral artery aneurysms: impact on cognitive functioning and health-related quality of life. *Neurosurgery* 2009; 64(3):412-22.
15. Ohue S, Oka Y, Kumon Y, Ohta S, Sakaki S, Hatakeyama T, Shiraisshi T, Takeda S, Ohnishi T. Importance of neuropsychological evaluation after surgery in patients with unruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 2003; 59:269-76.
16. Fukunaga A, Uchida K, Hashimoto J, Kawase T. Neuropsychological evaluation and cerebral blood flow study of 30 patients with unruptured cerebral aneurysms before and after surgery. *Surg Neurol* 1999; 51:132-9.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
18. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - 3rd Edition (WAIS-3[®]) San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 1997.
19. Wechsler D. Wechsler Memory Scale[®] - Third edition - (WMS---III). San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 1997.
20. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.

21. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935; 18:643-62.
22. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14(2):167-77.
23. Grace J, Malloy PF. FrSBe: Frontal Systems Behavior Scale. Professional Manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc. (PAR), 2001.
24. Yasargil MG. *Microneurosurgery*. New York: Thieme, 1984.
25. Youmans Neurological Surgery. Winn HR. Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier, 2011.
26. De Santis A, Laiacona M, Barbarotto R, De Divitiis O, Migliore M, Capitani E. Neuropsychological outcome of operated cerebral aneurysms: prognostic factors on 148 patients. *Acta Neurol Scand* 1998; 97(6):393-7.
27. Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. Cognitive deficits in the acute stage after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998; 43(5):1054-65.
28. Tidswell P, Dias PS, Sagar HJ, Mayes AR, Battersby RD. Cognitive outcome after aneurysm rupture: relationship to aneurysm site and perioperative complications. *Neurology* 1995; 45(5):875-82.
29. DeLuca J. Predicting neurobehavioral patterns following anterior communicating artery aneurysm. *Cortex* 1993; 29(4):639-47.
30. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg* 1995; 83:426-9.
31. Norrgård Ö, Ängquist KA, Fodstad, Forsell A, Lindberg M. Intracranial aneurysms and hereditary. *Neurosurgery* 1987; 20:236-9.
32. Inagawa T. Incidence and risk factors for multiple intracranial saccular aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151(12):1623-30.
33. Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* 2003; 34(1):16-21.
34. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke* 2000; 31(2):392-7.

35. Bederson JB, Connolly ES, Batjer H, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009; 40:994-1025.
36. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25:2315-38.
37. Bohman LE, Winn HR, LeRoux PD. Surgical decision making for the treatment of intracranial aneurysms. In: Winn HR. editor. *Youmans Neurological Surgery* 6th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2011.
38. Weir B, Disney L, Karrison T. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg* 2002; 96(1):64-70.
39. Kataoka K, Taneda M, Asai T, Yamada Y. Difference in nature of ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Lancet* 2000; 355(9199):203.
40. Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, Van Gijn J. Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *Stroke* 1998; 29:251-6.
41. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM, O'Fallon. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1987; 66:23-9.
42. Rahman M, Ogilvy CS, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Siddiqui AH, Bulsara KR, Kim LJ, Riina HA, Mocco J, Hoh BL. Unruptured cerebral aneurysms do not shrink when they rupture: multicenter collaborative aneurysm study group. *Neurosurgery* 2011; 68(1):155-60.
43. Ryu CW, Kwon OK, Koh JS, Kim EJ. Analysis of aneurysm rupture in relation to the geometric indices: aspect ratio, volume, and volume-to-neck ratio. *Neuroradiology* 2011; 53(11):883-9.
44. Krisht AF, Gomez J, Partington S. Outcome of surgical clipping of unruptured aneurysms as it compares with a 10-year nonclipping survival period. *Neurosurgery* 2006; 58(2):207-16.
45. Raghavan MI, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg* 2005; 102:355-62.
46. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery* 2001; 48(3):495-502.

47. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000; 93:379-87.
48. Akiyama Y, Houkin K, Nozaki K, Hashimoto N. Practical decision-making in the treatment of unruptured cerebral aneurysm in Japan: the U-CARE study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30(5):491-9.
49. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003; 227(2):522-8.
50. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2003; 52:624-31.
51. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001; 219(3):739-49.
52. Hoh BL, Cheung AC, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Ogilvy CS. Results of a prospective protocol of computed tomographic angiography in place of catheter angiography as the only diagnostic and pretreatment planning study for cerebral aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery* 2004; 54:1329-42.
53. Dehdashti AR, Rufenacht DA, Delavelle J, Reverdin A, de Tribolet N. Therapeutic decision and management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage based on computed tomographic angiography. *Br J Neurosurg* 2003; 17:46-53.
54. Rhoton AL, Saeki N, Perlmutter D, Zeal. Microsurgical anatomy of common aneurysms sites. *Clin Neurosurg* 1979; 26:248-306.
55. Chemale IM. Considerações hemodinâmicas sobre abordagem dos aneurismas da artéria comunicante anterior. *J Bras Neurocirurg* 1996; 7(2):22-30.
56. el-Beltagy M, Muroi C, Roth P, Fandino J, Imhof HG, Yonekawa Y. Recurrent intracranial aneurysms after successful neck clipping. *World Neurosurg* 2010; 74(4-5):472-7.
57. Akyüz M, Tuncer R, Yilmaz S, Sindel T. Angiographic follow-up after surgical treatment of intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(3):245-50.
58. Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T. Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms: results of long-term follow-up angiography. *Stroke* 2001; 32(5):1191-4.

59. Leipzig TJ, Morgan J, Horner TG, Payner T, Redelman K, Johnson CS. Analysis of intraoperative rupture in the surgical treatment of 1694 saccular aneurysms. *Neurosurgery* 2005; 56(3):455-68.
60. Kheireddin AS, Filatov IuM, Belousova OB, Pilipenko IuV, Zolotukhin SP, Sazonov IA, Zarzur KhKh. Intraoperative rupture of cerebral aneurysm - incidence and risk factors. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 2007; (4):33-8.
61. Jang EW, Jung JY, Hong CK, Joo JY. Benefits of surgical treatment for unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49(1):20-5.
62. Alsheklee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S. Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 2010; 41(7):1471-6.
63. Moroi J, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N. Morbidity and mortality from surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms at Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita. *Neurosurgery* 2005; 56:224-31.
64. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolose C, Amat D. Management of unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Res* 1996; 18:39-44.
65. Solomon RA, Fink ME, Pile-Spellman J. Surgical management of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1994; 80:440-6.
66. Raaymakers TW. Functional outcome and quality of life after angiography and operation for unruptured intracranial aneurysms. On behalf of the MARS Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(5):571-6.
67. Orz YI, Hongo K, Tanaka Y, Nagashima H, Osawa M, Kyoshima K, Kobayashi S. Risks of surgery for patients with unruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 2000; 53(1):21-7.
68. Wang J, Kitayama S, Han S. Sex difference in the processing of task-relevant and task-irrelevant social information: an event-related potential study of familiar face recognition. *Brain Res* 2011; 1408:41-51.
69. Boyle GJ, Neumann DL, Furedy JJ, Westbury HR. Sex differences in verbal and visual-spatial tasks under different hemispheric visual-field presentation conditions. *Percept Mot Skills* 2010; 110(2):396-410.

70. Van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RP, Kappelle LJ, Biessels GJ. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792(5):470-81.
71. Cervilla JA, Prince M, Joels S, Lovestone S, Mann A. Longterm predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 66-71.
72. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, McClearn G, Johansson B. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing* 2004; 33(4):355-61.
73. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002; 58: 1175-81.
74. Fukunaga A, Kawase T, Kashima H, Hashimoto J, Uchida K. Effects of habitual cigarette smoking on higher cortical function in patients with unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42(10):419-25.
75. Borsutzky S, Fujiwara E, Brand M, Markowitsch HJ. Susceptibility to false memories in patients with ACoA aneurysm. *Neuropsychologia* 2010; 48(10):2811-23.
76. Martinaud O, Perin B, Gérardin E, Proust F, Bioux S, Gars DL, Hannequin D, Godefroy O. Anatomy of executive deficit following ruptured anterior communicating artery aneurysm. *Eur J Neurol* 2009; 16(5):595-601.
77. Chan A, Ho S, Poon WS. Neuropsychological sequelae of patients treated with microsurgical clipping or endovascular embolization for anterior communicating artery aneurysm. *Eur Neurol* 2002; 47(1):37-44.
78. DeLuca J, Diamond BJ. Aneurysm of the anterior communicating artery: A review of neuroanatomical and neuropsychological sequelae. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1995; 17:100-21.
79. Frazer D, Ahuja A, Watkins L, Cipolotti L. Coiling versus clipping for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a longitudinal investigation into cognitive outcome. *Neurosurgery* 2007; 60(3):434-42.

80. Fontanella M, Perozzo P, Ursone R, Garbossa D, Bergui M. Neuropsychological assessment after microsurgical clipping or endovascular treatment for anterior communicating artery aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145(10):867-72.
81. King JT, DiLuna ML, Cicchetti D, Tsevat J, Roberts MS. Cognitive functioning in patients with cerebral aneurysms measured with the mini mental state examination and the telephone interview for cognitive status. *Neurosurgery* 2006; 59(6):803-11.
82. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, Du YE, Stern Y, Connolly ES, Mayer SA. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002; 33(1):200-8.
83. Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, Byrne J, Battersby RD, Oxbury S, Crewswell CS, Burkitt E, Stokes NA, Paul C, Mayes AR, Sagar HJ. Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. *Neurology* 2001; 56(12):1672-7.
84. Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 72:157-74.
85. Stabell KE, Magnaes B. Neuropsychological course after surgery for intracranial aneurysms: a prospective study and a critical review. *Scand J Psychol* 1997; 38:127-137.
86. Ogden J, Mee EW, Henning M. A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1993; 33:572-87.
87. Nussbaum ES, Madison MT, Myers ME, Goddard J. Microsurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms. A consecutive surgical experience consisting of 450 aneurysms treated in the endovascular era. *Surg Neurol* 2007; 67(5):457-64.
88. Woodrow SI, Bernstein M, Wallace MC. Safety of intracranial aneurysm surgery performed in a postgraduate training program: implications for training. *J Neurosurg* 2005; 102(4):616-21.