



# Relatório Técnico

**Instituto Tércio Pacitti de Aplicações e  
Pesquisas Computacionais**

## **Nanotecnologia e Neurociência Computacional: revisão de literatura**

C. V. M. Marques  
C. E. T. de Oliveira

**NCE - 01/20**

**Universidade Federal do Rio de Janeiro**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO TERCIO PACCITTI DE APLICAÇÕES E PESQUISAS COMPUTACIONAIS

Relatório Técnico, 01/2020

Nanotecnologia e Neurociência Computacional:  
revisão de literatura

Carla Verônica Machado Marques, D.Sc.  
Carlo Emmanoel Tolla de Oliveira, Ph.D

RIO DE JANEIRO

2020

## **EQUIPE TÉCNICA**

### **Organizadores:**

*Carla Verônica Machado Marques<sup>1</sup>, D.Sc.*

*Carlo Emmanoel Tolla de Oliveira<sup>1</sup>, Ph.D.*

1. Instituto Tércio Pacitti de Aplicações e Pesquisas Computacionais (NCE/UFRJ)

### **Diagramação e editoração eletrônica:**

*Isabel Hortência Garnica Perez Barros<sup>4</sup>*

### **Coordenadores:**

*Anni Provietti Costa Barboza<sup>1</sup>*

*Danielly Muniz Furtado da Silva<sup>2</sup>*

*Giovanna Maranhão Pires Barbosa<sup>3</sup>*

*Isabel Hortência Garnica Perez Barros<sup>4</sup>*

*Marilia Campos Galvão<sup>4</sup>*

*Otávio Daflon Coutinho<sup>5</sup>*

*Pedro Carvalho Ramos<sup>6</sup>*

*Samantha Silva dos Reis<sup>7</sup>*

1. *Instituto de Engenharia Eletrônica e de Computação (UFRJ)*
2. *Bacharelado em Ciências Matemáticas e da Terra (BCMT-UFRJ)*
3. *Instituto de Farmácia (UFRJ)*
4. *Programa de Pós-Graduação em Informática (PPGI- UFRJ)*
5. *Instituto de Nanotecnologia (UFRJ)*
6. *Instituto de Nanotecnologia (UFRJ)*
7. *Instituto de Física Médica (UFRJ)*

## RESUMO

Este trabalho é um conjunto padronizado de elementos descritivos que consolidam este estudo através do campo teórico e na busca por responder questões sobre Nanotecnologia e Neurociência Computacional no campo das malformações arteriovenosas (MAV) cerebrais. A MAV é uma doença congênita com métodos de tratamento invasivos como cirurgia, rádio cirurgia, embolização via cateter. Na maioria dos casos, a embolização não consegue tratar completamente a lesão (apenas em 15% a 20% dos casos) e o risco de ramificação dos vasos extraordinários pode acarretar roubo circulatório de áreas normais do cérebro. Dependendo da localização da MAV, o déficit de irrigação resultado da ramificação extraordinária compromete funções cognitivas importantes, portanto, existe a necessidade de um método mais eficiente e menos invasivo para tratar as malformações. Evidencia-se a importância de propor uma alternativa para a embolização via cateter, considerando aplicações que envolvam nanopartículas autoguiadas. O método para obtenção de possíveis resultados se dará através de simulação dotada de inteligência artificial. Durante a pesquisa serão realizadas investigações nas áreas de nanotecnologia e neurociência computacional especialmente na implementação de aplicações computacionais, conjuntamente com a coleta de informações e dados necessários às pesquisas acerca da MAV. Inicia-se o desafio de reunir coletivamente um estudo bibliográfico sobre a MAV. Para tal, expõe-se um grande compêndio de obras que procuram representar as implicações e aplicações que envolvam as nanopartículas autoguiadas.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia. Neurociência. Inteligência Artificial. Malformação Arteriovenosa Cerebral. Embolização.

## ABSTRACT

This work is a standardized set of descriptive elements that consolidate this study through the theoretical field and in the search to answer questions about Nanotechnology and Computational Neuroscience in the field of cerebral arteriovenous malformations (AVM). AVM is a congenital disease with invasive treatment methods such as surgery, radio surgery, catheter embolization. In most cases, embolization fails to fully treat the lesion (only in 15% to 20% of cases) and the risk of branching the extraordinary vessels can lead to circulatory theft of normal areas of the brain. Depending on the location of the AVM, the irrigation deficit resulting from the extraordinary branching compromises important cognitive functions, therefore, there is a need for a more efficient and less invasive method to treat malformations. The importance of proposing an alternative for catheter embolization is evident, considering applications involving self-guided nanoparticles. The method for obtaining possible results will be through simulation with artificial intelligence. During the research, investigations will be carried out in the areas of nanotechnology and computational neuroscience, especially in the implementation of computational applications, together with the collection of information and data necessary for research on AVM. The challenge begins to collectively collect a bibliographic study on AVM. To this end, a large compendium of works is exposed that seeks to represent the implications and applications involving self-guided nanoparticles.

**Keywords:** Nanotechnology. Neuroscience. Artificial intelligence. Cerebral Arteriovenous Malformation. Embolization.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Organograma Morfológico da MAV .....	9
Figura 2. Vista anterior de um coração aberto.....	12
Figura 3. Vascularização do encéfalo.....	12
Figura 4. Irrigação de estruturas cerebrais profundas por ramos centrais ou perfurantes .....	13
Figura 5. Artérias da cabeça e pescoço.....	13
Figura 6. Artéria Cerebral Média .....	14
Figura 7. Polígono de Wills - esquema .....	14
Figura 8. Polígono de Wills - esquema .....	15
Figura 9. Artérias do encéfalo - Vista inferior.....	15
Figura 10. Artérias Carótida interna e vertebral.....	16
Figura 11. Vista anterior das artérias cerebral anterior e média.....	16
Figura 12. Vista Arterial Cerebral Média.....	17
Figura 13. Artéria cerebral posterior e inferior.....	17
Figura 14. Esquema das artérias cerebrais.....	18
Figura 15. Angioressonância da MAV .....	19
Figura 16. Angioressonância arterial normal .....	19
Figura 17. Angioressonância de vasos .....	20
Figura 18. Características histológicas das células endoteliais da MAV .....	25
Figura 19. Características aberrantes e angiogênicas das células endoteliais da MAV .....	26
Figura 20. Estruturas do ácido prostanóico e das porções de anel das seis PG(A-F) os endo peróxidos cíclicos (G,H), prostaciclina (I) e tromboxano A (TxA) .....	29
Figura 21. Classificação das prostaglandinas: mono, di ou triinsaturadas .....	29
Figura 22. Produção e ação de prostaglandinas.....	30
Figura 23. Atividade biológica do extracelular da S100B nos diferentes tipos de células do SNC. .....	31
Figura 24. Representação esquemática dos efeitos regulatórios intracelulares propostos da S100B .....	31
Figura 25. Modelo proposto dos efeitos extracelulares da S100B em neurônios .....	33
Figura 26. Vias de sinalização RAGE em diferentes tipos de células.....	35
Figura 27. Vias de sinalização RAGE em diferentes tipos de células.....	35
Figura 28. Base embriológica de alguns aspectos das fístulas vasculares cerebrais e malformações.....	36
Figura 29. Diagrama do Nidus .....	37
Figura 30. Histopatologia das Anomalias Vasculares .....	38
Figura 31. Classificação dos Fluidos segundo seu comportamento reológico .....	41
Figura 32. Rouleaux eritrocitário, anulação do “Fator Zeta” .....	42
Figura 33. Camada livre próxima da parede de microvasos.....	42
Figura 34. Situações de turbulência na circulação .....	42
Figura 35. Linhas de corrente e velocidades para os escoamentos laminar e turbulento .....	43
Figura 36. Imagem 2D.....	45
Figura 37. Área segmentada em cubos .....	45
Figura 38. Casos em vértices .....	45
Figura 39. Pontos de interseção.....	46
Figura 40. Representação de malha .....	46

## LISTAS DE TABELAS

Tabela 1. Resumo das principais artérias que irrigam o cérebro (vascularização encefálica) . 18

### LISTA DE ABREVIACÕES

A2:	Tromboxano
ACVRL1:	Quinase 1 do tipo receptor de activina
Akt:	Serina/treonina-específica da proteína quinase
ANG:	Angiopietina
ANGPTL:	Proteínas relacionadas à angiopietina
AVM/MAV:	Má formação arteriovenosa
BCL-2:	Linfoma 2 de células B
BDNF:	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BEC:	Célula endotelial do cérebro
BMP:	Sinalização da proteína morfogenética óssea
Cdc42:	Homólogo da proteína 42 de controle da divisão celular
CD11b:	Proteína glial fibrilária ácida, um marcador de astrocitos
CD31:	Cluster de diferenciação 31
CE:	Células endoteliais
Ciclina D1:	Proteína que em humanos é codificada pelo gene CCND1
CML:	Células musculares lisas
C-MYB:	Fator de transcrição
COX-2:	Prostaglandina-endoperóxido sintase 2 ou ciclooxigenase 2
CPEc:	Células progenitoras endoteliais circulantes
Dbf2 nuclear:	Quinases NDR são uma subclasse das proteínas quinases AGC
ENG:	Endoglina
ERK1:	Quinases reguladas por sinais extracelulares 1
ET-1:	Endotelina-1
F-Actina:	Proteína originada através da polimerização da proteína globular actina G
FIH-1 $\alpha$ :	Fator de crescimento induzido pela hipóxia
(FDE)-1:	Fatores derivados de células estromais
FCFb:	Fator básico de crescimento dos fibroblastos
FCI-1:	Fator de crescimento insulínico-1
FCDP- $\beta$ :	Fator de crescimento derivado das plaquetas
FCDP-R $\beta$ :	Receptor do FCDP- $\beta$
FCT:	Fator de crescimento transformador
FEG:	Fator de crescimento endotelial extracelular
IL-6:	Interleucina 6
IL-8:	Interleucina 8
IL-1:	Ativação proteolítica de quimioquinas angiogênicas
Integrina tipo $\alpha$ V $\beta$ 3:	Receptor proteico
Int-3:	Forma oncogênica e constitutivamente ativa do Notch4
IQGAP1:	Proteína semelhante à ativação de Ras GTPase ou p195

MEC:	Matriz extracelular
Método <i>ELISA</i> :	Ensaio de imunoabsorção enzimática é um teste imunoenzimático que permite a detecção de anticorpos específicos.
MGP:	Proteína Matrix Gla (é um antagonista das BMPs que é regulada pelo ALK1)
MMP:	Metaloproteinase da matriz
MMP-4:	Metaloproteinases de matriz 4
MPTP:	Neurotoxina 1-metil-4-fenil 1,2, 3,6-tetrahidropiridina
NF-KB:	Fator nuclear kappa B
NG2:	Antígeno neural/glial 2
Notch 4:	Via de sinalização celular/ receptores transmembranares
p53:	Proteína tumoral p53
PAI-1:	Inibidor da UPA
PGEs:	Prostaglandinas, da família E
PGE2:	Prostaglandina E2
PGH2:	Prostaglandina H2
PGI2:	Prostaciclina
PI3-K:	Família de enzimas Fosfatidilinositol 3-quinases
PLA2:	Enzima fosfolipase A2
Rac1:	Substrato 1 da toxina botulínica C3 relacionada a Ras
RAGE:	Receptor para produtos finais de glicação avançada
Ras GTPase:	Família de proteínas envolvidas em transdução de sinal celular
Receptores TIE-2:	Moduladores da atividade do VEGF
RTK:	Tirosina-quinase
S100B:	Proteína cálcio-ligante B
SNP:	Polimorfismos de nucleotídeos simples
SNC:	Sistema nervoso central
TGF-beta:	Fator de crescimento transformador
TSP-1:	Trombospondina-1 (um antagonista do VEGF-A)
TNF- $\alpha$ :	fator de necrose tumoral
TIE-2:	Receptores de hipóxia
TNF- $\alpha$ :	Fator de Necrose Tumoral alfa
TXA2:	O tromboxano A2
TIMPs:	Inibidores da metaloproteinases dos tecidos
TIMP-4:	Inibidor de metaloproteinase 4
UPA:	Urocinase ativadora do plaminogênio
VEGF:	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGF-R/ Flk-1:	Receptores para VEGF
VWF:	Marcadores celulares endoteliais típicos



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
1.1 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA .....	10
1.2 HIPÓTESE .....	10
1.3 OBJETIVOS .....	10
1.4 RESULTADOS PREVISTOS .....	10
1.5 POTENCIAL DE IMPLEMENTAÇÃO DOS RESULTADOS .....	10
1.6 IMPACTO CIENTÍFICO .....	11
1.7 IMPACTO TECNOLÓGICO .....	11
1.8 IMPACTOS AMBIENTAIS .....	11
<b>2 CIRCUITO VASCULAR CEREBRAL: SISTEMA DE IRRIGAÇÃO</b> .....	12
<b>3 LOCALIZAÇÃO DA MAV</b> .....	19
3.1 FORMAÇÃO DA MAV E SEUS BIOMARCADORES .....	20
3.2 BIOMARCADORES EXTRAS .....	25
3.3 A PROSTAGLANDINA COMO BIOMARCADOR MAIS IMPORTANTE .....	27
3.4. BIOMARCADOR S100B .....	30
<b>3.4.1 Atividades regulatórias intracelulares e extracelulares da S100B</b> .....	32
<b>3.4.2 Proliferação, Diferenciação e sobrevivência celular</b> .....	32
3.5 CRESCIMENTO E RUPTURA DA MAV .....	35
3.6 DIFERENÇA TECIDUAL DA MAV .....	37
<b>4 SIMULAÇÕES QUE UTILIZAM INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL</b> .....	39
4.1 ANÁLISE ESTRUTURAL E BUSCA POR CAMINHOS .....	39
4.2 NANO MATERIAIS .....	39
4.3 NANO MOTORES .....	39
<b>4.3.1 Alimentação</b> .....	40
<b>5 BIOFÍSICA DOS FLUIDOS</b> .....	41
<b>6 VISUALIZAÇÃO 3D DA ESTRUTURA DA MAV</b> .....	44
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48
<b>GLOSSARIO</b> .....	57

# 1. INTRODUÇÃO

As Malformações arteriovenosas são de origem congênita e surgem devido a evolução anômala artério-vascular, essas malformações são infrequentes e devido a sua característica atípica podem ser descobertas ao acaso ao realizar um exame de imagem ou por meio do diagnóstico de manifestações clínicas intracranianas.

Nesse sentido, pesquisadores buscam a melhor conduta terapêutica para esses pacientes, visto que a cirurgia é considerada um procedimento invasivo, denotando um alto índice de sangramento seguido pela taxa de mortalidade na maioria das manifestações clínicas. Atualmente, encontram-se várias opções de tratamento, desde o clínico até técnicas neurocirúrgicas e radiológicas.

Com o avanço tecnológico, o aprimoramento de dispositivos nano e a formação de uma equipe especializada a favor da medicina, supõe-se que grupos patológicos de artérias e veias cerebrais possam ser embolizadas obstruindo o fluxo sanguíneo em seu interior.

Nesse contexto, este relatório é parte integrante da pesquisa e pretende contribuir com esta investigação de acordo com os módulos e o organograma da Figura 1, listados abaixo que serão estudados e possivelmente divididos em outras etapas.

M1: Circuito Vascular Cerebral – Sistema de irrigação

M2: Localização da MAV

M3: Simulações que utilizam inteligência artificial

M4: Biofísica dos Fluidos

M5 Visualização 3D da Estrutura da MAV

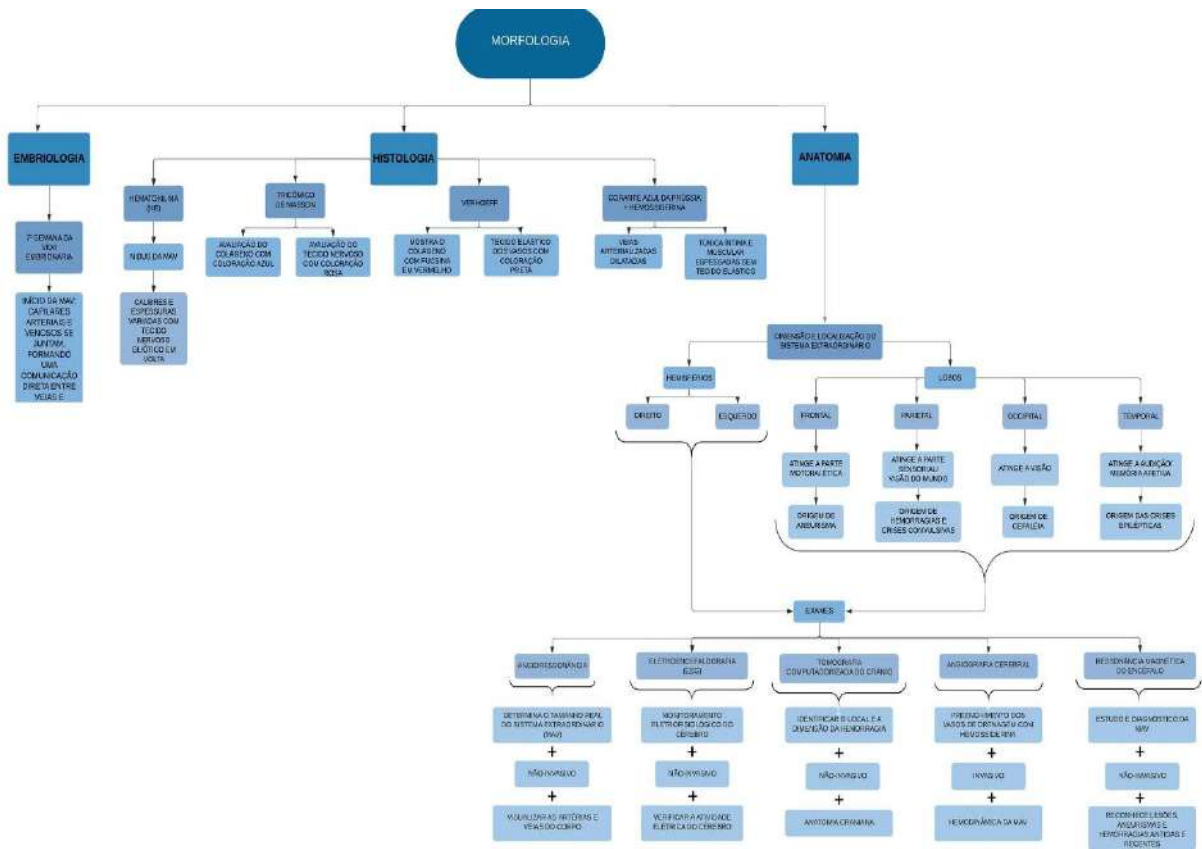


Figura 1 Organograma Morfológico da MAV

Fonte: Barbosa (2020)

Além disso, é possível definir nas próximas seções passos importantes da investigação, como o problema, hipóteses e objetivos, resultados previstos, potencial da pesquisa e impactos científicos, tecnológicos e ambientais.

### 1.1 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

Como a nanotecnologia em consonância com a ciência da computação pode desenvolver tecnologia nanorobótica para remover ou inutilizar os efeitos da MAV cerebral de pacientes, a fim de impedir a ramificação crescente de vasos extraordinários no sistema vascular cerebral saudável estagnando a perda progressiva de funções neurológicas causadas pela ausência de fornecimento de sangue que a MAV causa.

### 1.2 HIPÓTESE

Considerando pesquisas no âmbito da ciência da computação, da neurociência e da nanotecnologia, a partir do problema elencado, explora-se nesta pesquisa um modelo que utilize a tecnologia nanorobótica para remover ou inutilizar os efeitos da MAV cerebral. Duas hipóteses (H) conduzem o presente projeto.

H1: É possível mapear a MAV em 3D a partir de ferramentas computacionais e algoritmos especializados de IA que geram estratégias inovadoras que possibilitem a embolia.

H2: É possível embolizar MAV cerebral através de nanorobôs controlados por softwares construídos com algoritmos de controle e otimização de navegabilidade dentro do espectro de diferentes calibres artério-vasculares distribuídos por todo sistema da MAV. Isso também inclui o levantamento e definição do mapa da direção e sentido do fluxo sanguíneo marcado em cada trecho a ser identificado como um segmento específico tomado como "parte" que compõe um todo articulado conexo.

### 1.3 OBJETIVOS

Objetivos Geral:

Propor um modelo computacional que utiliza a tecnologia nanorobótica para descontinuar os efeitos da malformação cerebral impedindo a ramificação de vasos extraordinários no sistema cérebro vascular.

Objetivos específicos:

- Determinar métodos para interromper a perda progressiva das funções neurológicas;
- Buscar materiais adaptáveis e nanoembolizantes;
- Especificar algoritmos de busca aplicáveis ao modelo;
- Planejar trajetórias com máxima segurança através de geometria computacional.

### 1.4 RESULTADOS PREVISTOS

As malformações vasculares cerebrais são um déficit no desenvolvimento do sistema capilar que permite ao sangue transitar entre a circulação venosa e a arterial sem cruzar o sistema capilar cerebral ocasionando fístulas arteriovenosas na lesão e, por isso, é necessário neutralizar estas estruturas. Atualmente os métodos mais utilizados são a embolização via cateter e a rádio cirurgia, sendo estes procedimentos invasivos e pouco eficazes no tratamento completo da lesão. São previstos neste projeto o uso da tecnologia nanorobótica para descontinuar os efeitos da MAV impedindo a ramificação de vasos extraordinários no sistema cérebro vascular.

### 1.5 POTENCIAL DE IMPLEMENTAÇÃO DOS RESULTADOS

O potencial de implementação dos nanorobôs na área da saúde é amplo, podendo diminuir o número de cirurgias gerais e invasivas, o que daria uma segurança maior aos pacientes. No Brasil, acredita-se que apenas alguns hospitais, selecionados, terão tal tecnologia, devida

escassez de políticas públicas encontradas no panorama brasileiro e o pioneirismo da nanotecnologia na área médica. Os resultados desta pesquisa serão utilizados por instituições públicas e privadas em casos em que o paciente tenha alguma disfunção arteriovenosa, entupimento de uma artéria, MAV e ao invés dos médicos realizarem uma cirurgia invasiva para, embolizar uma MAV, realizarão tal passo por meio de nanorobôs guiados e aprendizado de máquina.

### 1.6 IMPACTO CIENTÍFICO

O projeto visa unir diferentes áreas do âmbito acadêmico agregando valores e conhecimentos para o avanço da neurociência computacional adjunto com a nanotecnologia no campo da saúde, principalmente no quesito da embolização das MAVs. A elaboração desse projeto conta com um profundo estudo sobre um caso específico de MAV adjunto a geração de um código que permita a passagem da MAV de 2D para 3D através de sobreposições de imagens de angioressonância fornecidas neste caso. Tal projeto visa primeiramente entender como funciona a esquematização dos nidus da MAV, para que, posteriormente, seja elaborado um nanorobô na forma de medicamento que irá possuir a localização exata dessa MAV e, a partir disso, embolizá-la sem a necessidade da realização da cirurgia.

A elaboração de todo esse projeto levará, futuramente, a um índice cada vez menor de cirurgias invasivas e um aumento da utilização de nanorobôs em diferentes situações como: obstruir um vaso; retirar gordura sem uso de cateter; remoção de algum agente infeccioso do seu organismo; adição de alguma substância em âmbito local, conseqüentemente diminuindo os efeitos colaterais da utilização de alguns fármacos.

### 1.7 IMPACTO TECNOLÓGICO

A evolução tecnológica tem impactado a sociedade em vários aspectos, especialmente na saúde e seus reflexos significativos estão desde prevenção à cura. Este projeto visa a inegável importância da ciência aplicada ao estudo de doenças cerebrovasculares em específico a Malformação Arteriovenosa, neste contexto o mesmo se baseia em dois pilares: medicina diagnóstica e tratamento.

O que tange a medicina diagnóstica o projeto conta com o estudo em neurociência computacional a fim de gerar uma imagem 3D de uma angioressonância, exame invasivo, para levantamento de dados do tipo anatômico (forma das células, conexões arteriovenosas), fisiológicos (propriedades bioelétricas), bioquímicos (processos moleculares), psicológicos (comportamento), modelagem matemática e simulação computacional com o objetivo de melhorar a precisão de diagnóstico, diminuir a chances de erros e facilitar a tomada de decisão para o tratamento mais adequado para determinado tipo de MAV.

Os estudos em nanotecnologia têm impactado a medicina em vários aspectos, neste projeto visa a aplicabilidade de nanorobótica para embolizar com precisão as ramificações do sistema da MAV a fim de obter um tratamento minimamente invasivo e eficaz, diminuindo os riscos de ramificação dos vasos extraordinários.

### 1.8 IMPACTOS AMBIENTAIS

Podemos considerar que a utilização de nanopartículas, por causa das características físico-químicas, facilitaria a dispersão no ambiente e dificultaria a remoção por técnicas usuais. Apesar de não ser claro o impacto ambiental do trabalho, é importante criar um monitoramento das possíveis influências no meio.

Além disso, utiliza-se a metodologia metacognitiva baseada em insights do conhecimento individual já que este projeto abrange áreas distintas de conhecimento as quais serão imprescindíveis para o embasamento de passos futuros.

## 2 CIRCUITO VASCULAR CEREBRAL: SISTEMA DE IRRIGAÇÃO

A artéria Aorta possui três ramos: Tronco Braquiocefálico, Artéria Carótida Comum e Artéria Subclávia. A Artéria Carótida Comum é responsável por irrigar as estruturas externas da cabeça e da face. Essa artéria se ramifica ainda em direita e esquerda. A Artéria Carótida Comum Direita começa na bifurcação do tronco braquiocefálico, por trás da articulação esterno clavicular e está confinada ao pescoço. A Artéria Carótida Comum esquerda surge da parte mais alta do ramo aórtico, à esquerda e em um plano posterior ao Tronco Braquiocefálico e, portanto, consiste em uma porção torácica e outra cervical.

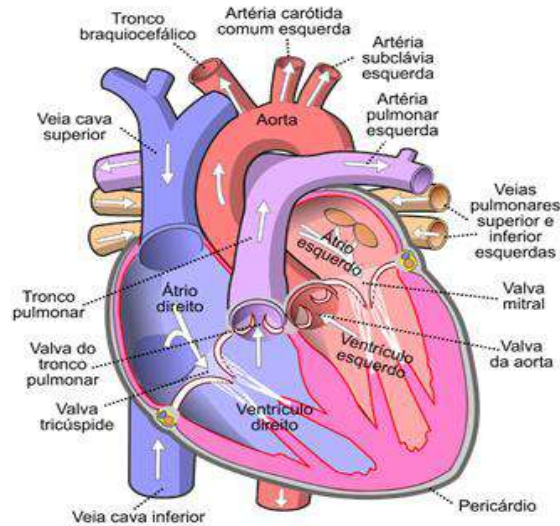


Figura 2. Vista anterior de um coração aberto  
Fonte: Wikipédia

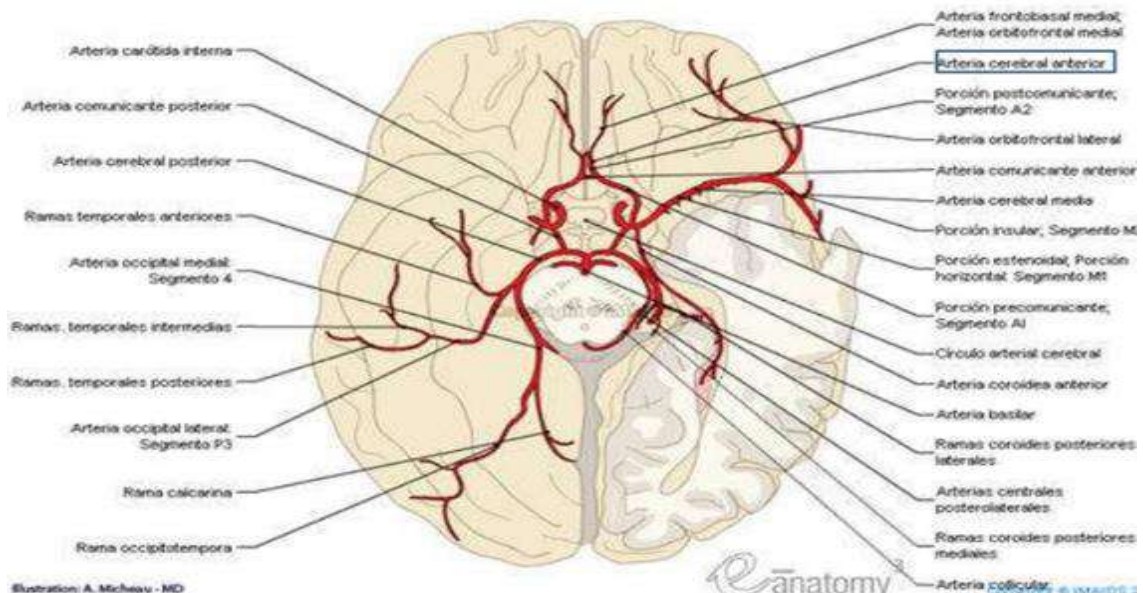


Figura 3. Vascularização do encéfalo  
Fonte: MOYA, E. P (2013)

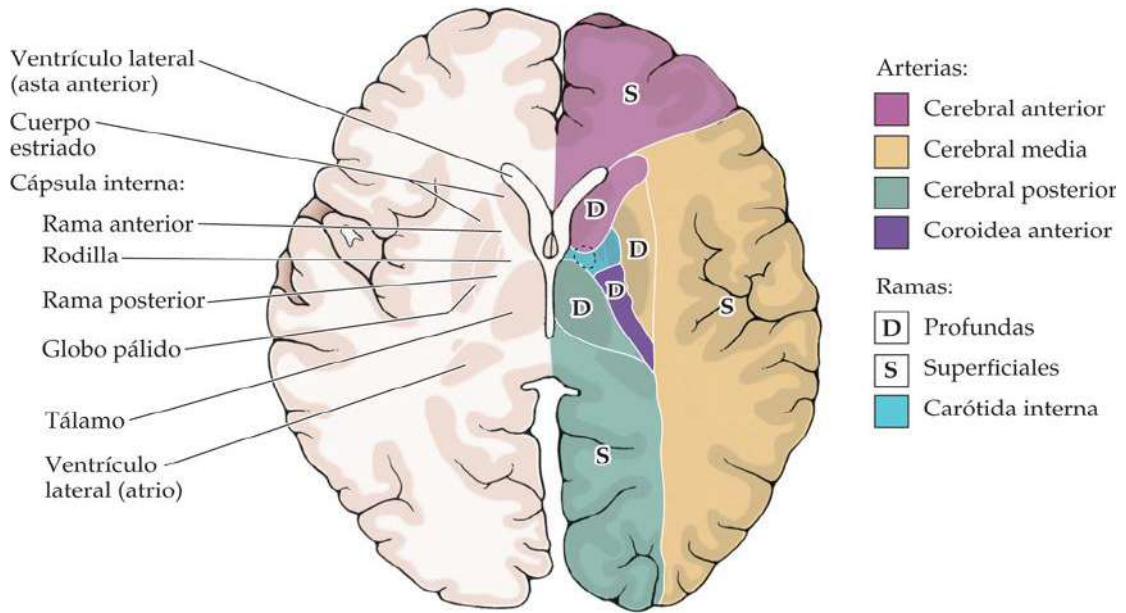


Figura 4. Irrigação de estruturas cerebrais profundas por ramos centrais ou perforantes  
 Fonte: John H. Martin; Texto e atlas de neuroanatomia

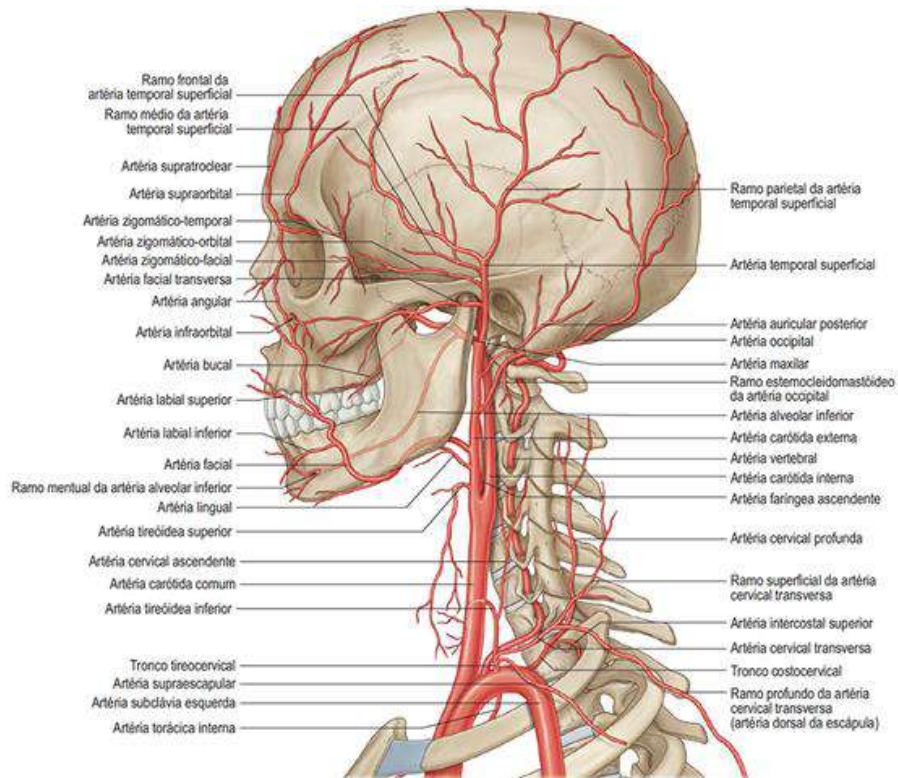


Figura 5. Artérias da cabeça e pescoço  
 Fonte: Anatomia online (2018)

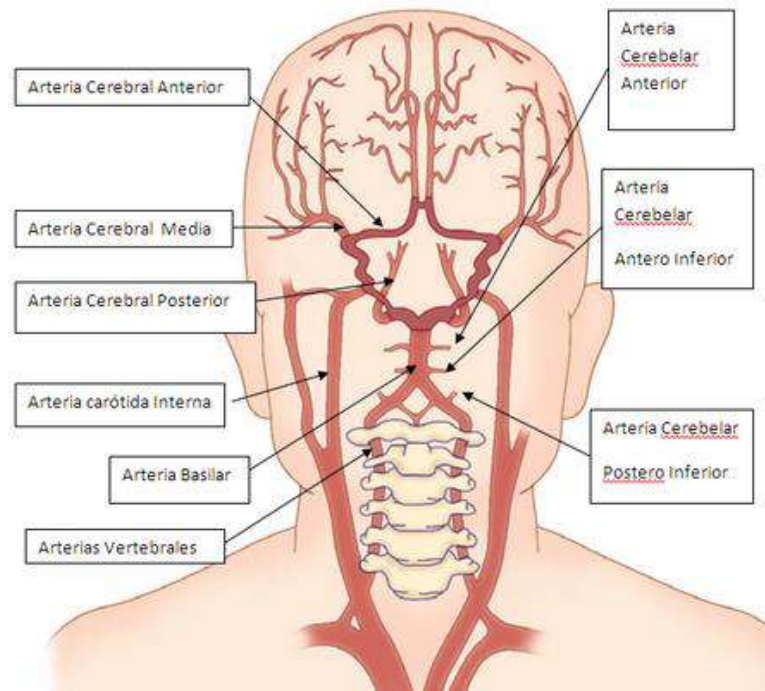


Figura 6. Artéria Cerebral Média  
Fonte: MOYA, E. P (2013)

No Polígono de Willis, Figura 6, o Encéfalo é vascularizado através de dois sistemas de artérias especializadas: Sistema Vertebro-basilar (artérias vertebrais) e Sistema Carotídeo (artérias carótidas internas). Na base do crânio estas artérias formam um polígono anastomótico indicado na Figura 7, o Polígono de Willis, de onde saem as principais artérias para vascularização cerebral.

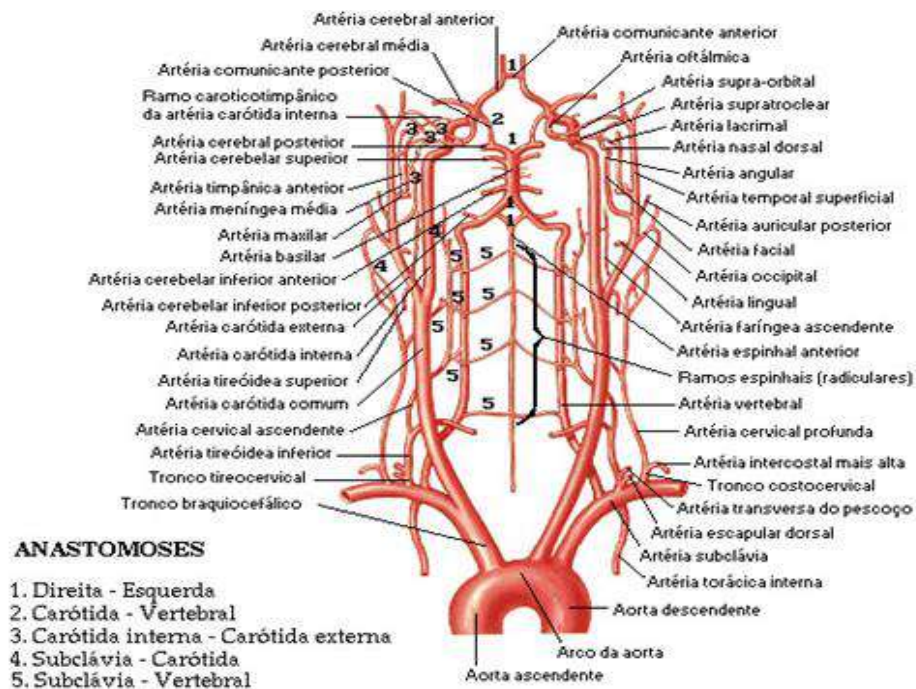


Figura 7. Polígono de Willis - esquema  
Fonte: NETTER, F H.(2000)

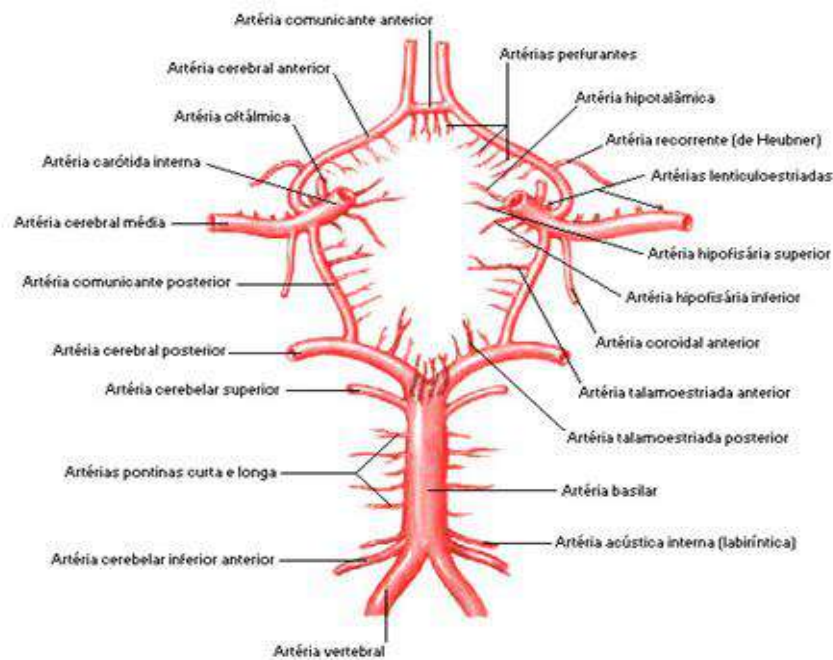


Figura 8. Polígono de Willis - esquema  
Fonte: NETTER, F H. (2000)

As artérias vertebrais formam anastomoses originando a Artéria Basilar, Figura 9, alojada na goteira basilar. Ela se divide em duas artérias cerebrais posteriores que irrigam a parte posterior da face inferior de cada um dos hemisférios cerebrais.

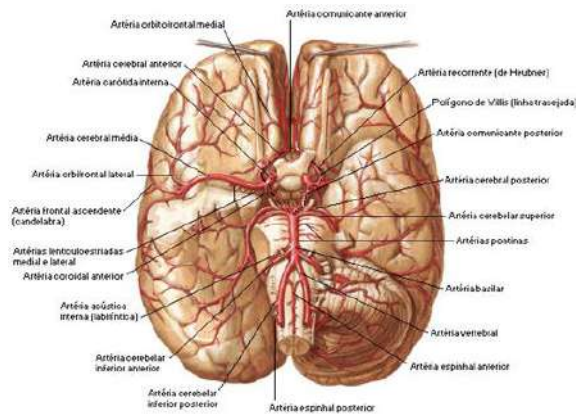


Figura 9. Artérias do encéfalo - Vista inferior  
Fonte: NETTER, F H. (2000)

**Artéria Carótida Interna (Sistema Carotídeo):** Ramo ascendente de bifurcação interna e externa da Artéria Carótida Comum vinda do Ramo do Tronco Braquiocefálico da Artéria Aorta, onde abrange, externamente, a Artéria Basilar. A Artéria Carótida Interna, após um trajeto longo pelo pescoço, penetra na cavidade craniana pelo canal carotídeo do osso temporal. A seguir, perfura as meninges dura-máter e a aracnoide e, no início do sulco lateral, divide-se em dois ramos terminais: as Artérias Cerebrais Média e Anterior, que são responsáveis por irrigar a parte anterior do encéfalo, ou seja, os Lobos Frontal, Parietal, Temporal e o Diencefalo (Tálamo e Hipotálamo). A Artéria Carótida Interna, quando bloqueada pode levar a morte cerebral irreversível. Um entupimento da artéria carótida é uma ocorrência séria, e,



infelizmente, comum. Clinicamente, as Artérias Carótidas Internas e seus ramos são frequentemente referidos como a circulação anterior do encéfalo.

As Artérias Carótidas Internas, Figura 10, originam em cada lado, uma Artéria Cerebral Anterior, Figura 11 e uma Artéria Cerebral Média, Figura 12.

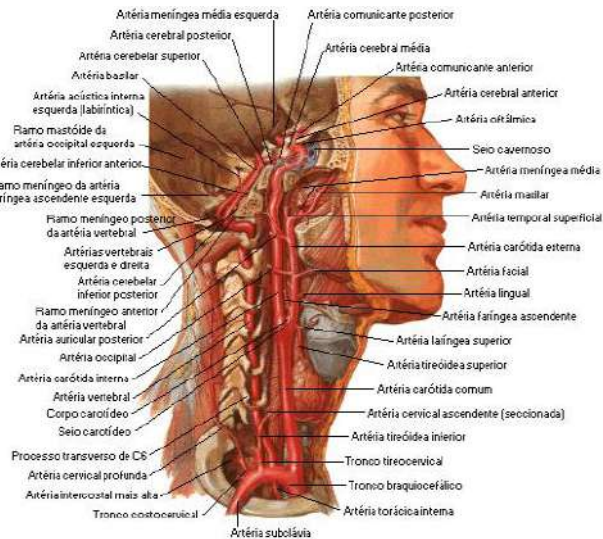


Figura 10. Artérias Carótida interna e vertebral

Fonte: NETTER, F H. (2000)

As Artérias Cerebrais Anteriores, Figura 11, se comunicam através de um ramo entre elas que é a Artéria Comunicante Anterior.

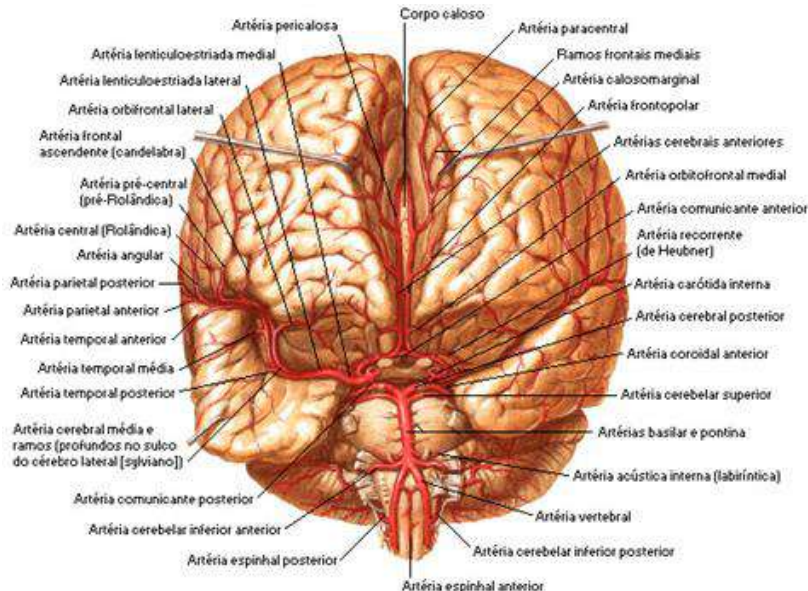


Figura 11. Vista anterior das artérias cerebral anterior e média

Fonte: NETTER, F H. (2000)

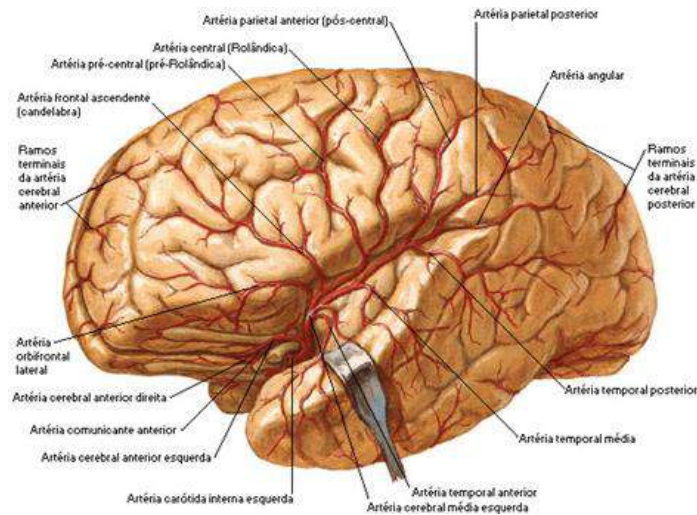


Figura 12. Vista Arterial Cerebral Média  
Fonte: NETTER, F H. (2000)

**Artéria Vertebral e Basilar (Sistema Vertebro-basilar):** As Artérias vertebrais seguem em sentido superior, em direção ao Encéfalo, a partir das Artérias Subclávias próximas à parte posterior do pescoço. Seguem o caminho através dos forames transversos das primeiras seis vértebras cervicais, perfuram a membrana atlanto-occipital, as meninges dura-máter e a aracnoide, penetrando no crânio pelo forame magno. Percorrem a seguir a face ventral do bulbo e, aproximadamente ao nível do sulco bulbo-pontino, fundem-se para constituir um tronco único, a Artéria Basilar. As Artérias Vertebrais originam ainda as Artérias Espinhais e Cerebelares Inferiores Posteriores. A Artéria Basilar percorre o sulco basilar da ponte e termina anteriormente, bifurcando-se para formar as Artérias Cerebrais Posteriores Direita e Esquerda.

A Artéria Basilar dá origem, além das Artérias Cerebrais Posteriores, às seguintes artérias: Cerebelar Superior, Cerebelar Inferior Anterior e Artéria do Labirinto, suprindo assim áreas do encéfalo ao redor do tronco encefálico e cerebelo. O Sistema Vertebro-Basilar e seus ramos são frequentemente referidos clinicamente como a circulação posterior do Encéfalo.

As Artérias Cerebrais Posteriores, Figura 13, se comunicam com as Artérias Carótidas Internas através das Artérias Comunicantes Posteriores (NETTER, 2000)

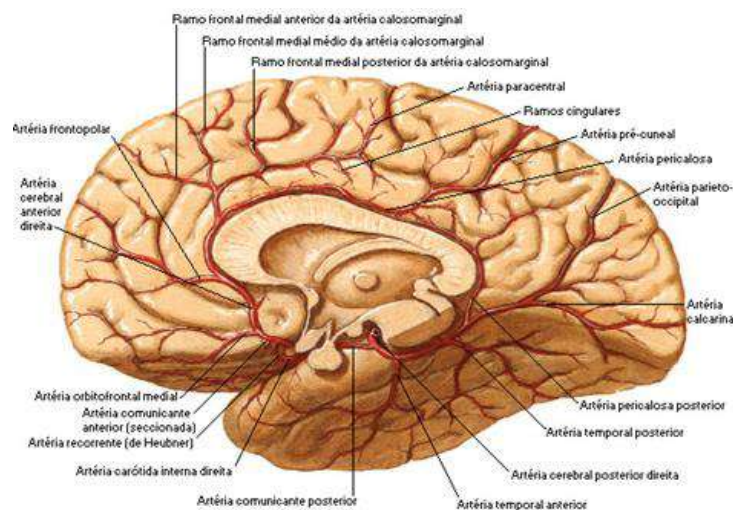


Figura 13. Artéria cerebral posterior e inferior  
Fonte: NETTER, F H. (2000)

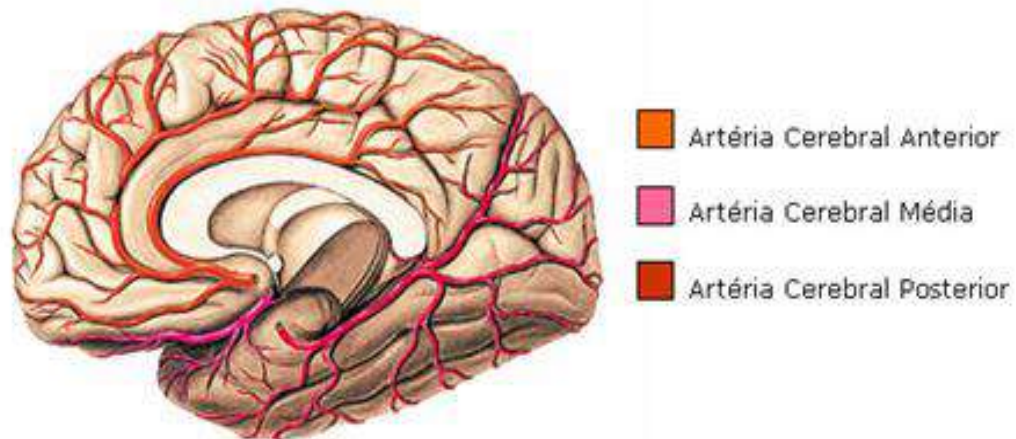


Figura 14. Esquema das artérias cerebrais  
Fonte: NETTER, F. H. (2000)

Tabela 1. Resumo das principais artérias que irrigam o cérebro (vascularização encefálica)

ORIGEM	ARTÉRIA	FIGURA	LOCALIZAÇÃO	REGIÃO VASCULARIZADA
ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA	Artéria Cerebral Anterior		Percorrem a fissura longitudinal do cérebro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Face medial de cada hemisfério (do frontal ao sulco parieto-occipital);</li> <li>• Parte mais alta da face súpero-lateral de cada hemisfério.</li> <li>• Pólo Frontal.</li> </ul>
	Artéria Cerebral Média		Percorrem o sulco lateral em toda a sua extensão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Face súpero-lateral de cada hemisfério.</li> <li>• Pólo Temporal.</li> </ul>
ARTÉRIA BASILAR	Artéria Cerebral Posterior		Contornam o pedúnculo cerebral e percorrem a face inferior do lobo temporal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Face inferior do cérebro.</li> <li>• Pólo occipital.</li> </ul>
ARTÉRIA CEREBRAL ANTERIOR	Artéria Comunicante Anterior		Entre as artérias cerebrais anteriores	• Círculo arterial do cérebro.
ARTÉRIA CEREBRAL POSTERIOR	Artéria Comunicante Posterior		Entre a artérias cerebral posterior e carótida interna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trato óptico, pedúnculo cerebral, cápsula interna e tálamo.</li> </ul>

### 3 LOCALIZAÇÃO DA MAV

A Figura 15, está localizada visualmente no hemisfério direito do cérebro em comparação com a Angioressonância de um indivíduo normal, Figura 16. Diagnosticando mais profundamente, a MAV está localizada no lobo parietal com um comprometimento do lado medial e lateral do cérebro. Ademais, as principais artérias envolvidas no processo de vascularização cerebral são, medialmente, Artéria Cerebral Anterior e seus ramos, e, lateralmente, a Artéria Cerebral Média e seus ramos.

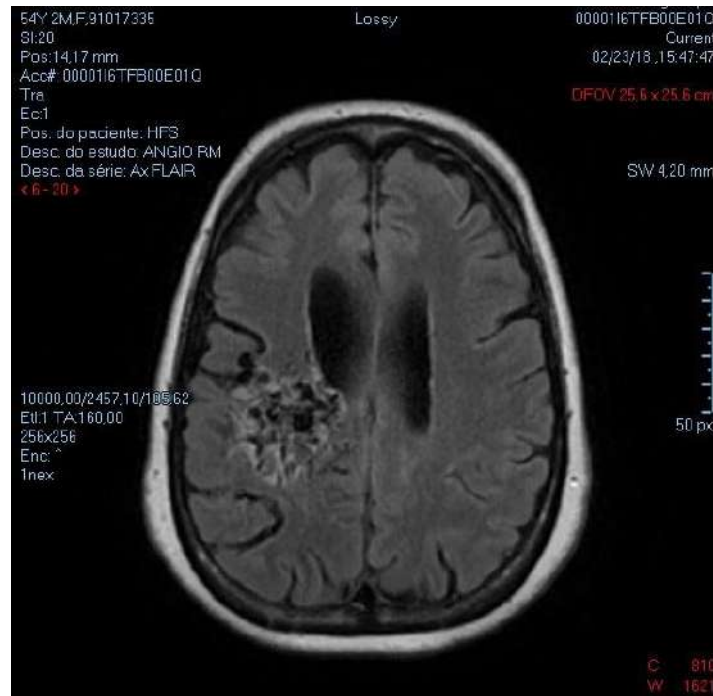


Figura 15. Angioressonância da MAV  
Fonte: Acervo do coordenador da pesquisa (2020)



Figura 16. Angioressonância arterial normal  
Fonte: Neupatimagem - UNICAMP

Determinando a localização exata da MAV adjacente com o estudo do Circuito Vascular Cerebral, é possível concluir quais são os vasos cerebrais que irrigam a MAV

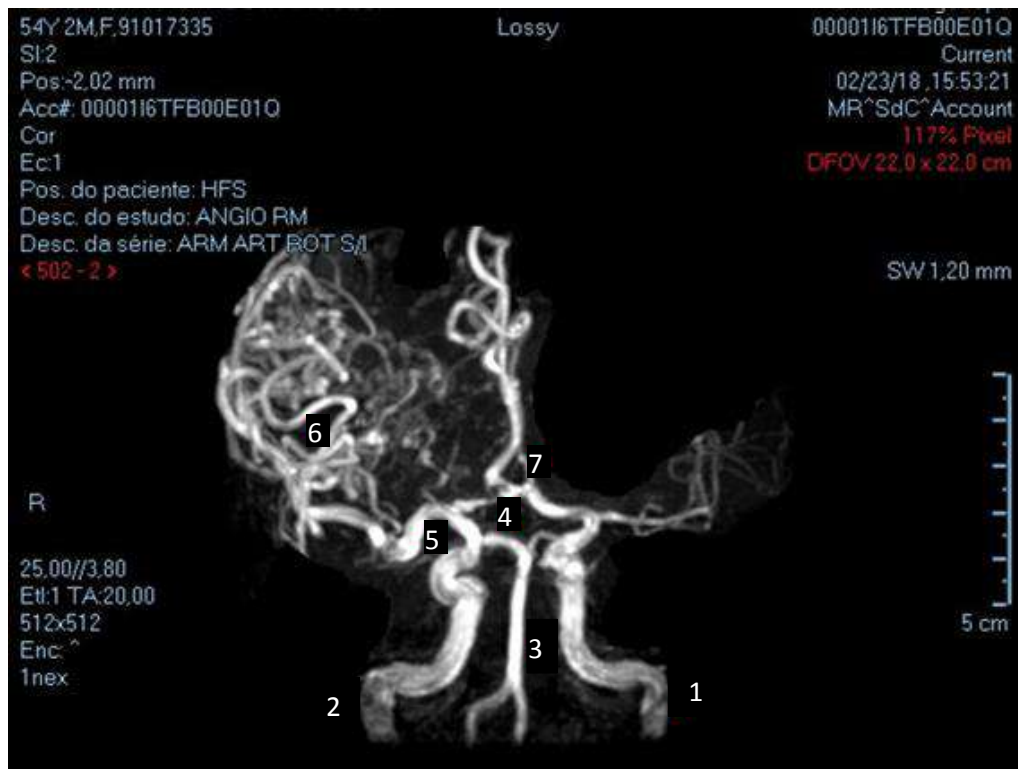


Figura 17. Angioressonância de vasos  
Fonte: Acervo do coordenador da pesquisa (2020)

1. Artéria Carótida Interna Esquerda
2. Artéria Carótida Interna Direita
3. Artéria Basilar
4. Polígono de Willis
5. Artéria Cerebral Anterior e ramos
6. Artéria Cerebral Média e ramos
7. Artéria Cerebral Posterior

### 3.1 FORMAÇÃO DA MAV E SEUS BIOMARCADORES

Os Polimorfismos de Nucleotídeos Simples (SNPs) são sequências de variações de DNA que diferem entre os membros de uma mesma espécie. Os SNP de certos fatores angiogênicos foram inicialmente associados às MAV cerebrais esporádicas e, posteriormente, a algumas moléculas específicas afetadas pelos SNP que são:

- 1) TGF-Beta, uma proteína glicosilada extracelular que suprime os efeitos das interleucinas e é crítico na nova formação da MAV;
- 2) O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), uma proteína que apoia a sobrevivência, o desenvolvimento, e a função dos neurônios;
- 3) A Interleucina-6 (IL-6), que contribui para a instabilidade da parede vascular ao estimular a liberação de MMP;
- 4) Angiopietina tipo 4 (ANGPTL4), uma glicoproteína que se acredita estar envolvida na angiogênese.

O Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) é um fator crítico para a molécula de sinalização que regula a angiogênese e é tipicamente suprimida em vasculatura normal de adultos junto com a endotelina-1 (ET-1) que é um potente vasoconstritor produzido pelas células endoteliais vasculares. O VEGF tem um potente efeito mitótico e é altamente expresso nas crianças com MAV recorrentes. A secreção do VEGF por astrócitos é resultado da hipóxia cerebral e da isquemia. Após a libertação de fatores induzidos pela hipóxia, um elemento de resposta contido nos promotores genéticos do VEGF permite um aumento de 30 vezes VEGF-A em minutos. O VEGF-A é expresso principalmente em astroglia adjacente ao nidus da MAV, enquanto o VEGF-C e os VEGF-D são altamente expressos dentro de grandes nidus, acreditando-se que contribuem para o seu desenvolvimento.

As angiopoietinas (ANG) são fatores de crescimento vascular que regulam os precursores de músculos pericitos e lisos envolvidos na angiogênese e na estabilidade vascular. O ANG1 promove a interação celular, proporcionando estabilidade dos vasos, sendo detectada uma diminuição dos níveis nos doentes com MAV. O ANG2 tem um papel na sinalização desconstrutiva, promovendo a remodelação e a desestabilização dos vasos. Tem sido relatado um aumento da regulação em pacientes com MAV cerebral com níveis de RNAm de ANG2 sendo aumentados em até 30%. No entanto, acredita-se que para desenvolver uma MAV cerebral, o ANG2 e VEGF têm que funcionar em sinergia e ambos devem ser superexpressos.

Acredita-se que os genes, as moléculas e as proteínas estruturais localizadas nas BEC estejam intimamente associadas ao desenvolvimento das MAV cerebrais. O locus neurogênico Notch4 é membro de uma família de proteínas transmembranares com repetição do fator de crescimento endotelial extracelular (FEG). A sinalização da proteína morfogenética óssea (BMP) está ligada à modulação Notch4 e pensa-se que o desvio da expressão normal nesta relação pode contribuir para a formação da MAV. Deficiência da proteína glia da matriz (MGP-/-) nos modelos animais induz a expressão da quinase 1 do tipo receptor de activina (ACVRL1). O ACVRL1 irá inibir BMP e induzir os ligantes Notch, resultando na desregulação da diferenciação endotelial e do desenvolvimento da MAV em MGP modelos de animais nulos.

A ativação do Notch4 (int-3) no endotélio dos modelos animais durante o desenvolvimento do cérebro foi associada à formação da MAV; ela pode ser ativada através de um sistema regulável por tetraciclina. Foi demonstrado que a ativação da int-3, por si só, é suficiente para induzir e sustentar o crescimento anormal da grande vasculatura e das manobras, que são as marcas distintivas da MAV. A expressão Int-3 resulta num alargamento generalizado da microvasculatura, que coincide com uma redução da densidade capilar.

Ademais, acredita-se que as interações células-células podem ser importantes para o crescimento e progressão da MAV. As integrinas são transmembranas heterodiméricas da superfície celular, sendo receptores de aderência que medeiam as interações matriz-célula, transdutores de sinais que regulam múltiplas funções celulares vitais. A integrina do tipo  $\alpha$ V $\beta$ 3 tem maior expressão nas MAV cerebrais. A Endoglina (ENG) é uma glicoproteína localizada em superfícies celulares cruciais para a angiogênese. Os elevados níveis de Endoglina aumentam os efeitos do ACVRL1 sobre a proliferação endotelial. Ambas as proteínas fazem parte do TGF- $\beta$  complexas, e as mutações genéticas na ENG e ACVRL1 são ambas associadas à HHT (mutação genética) e às fístulas arteriovenosas. A rotatividade de BEC por malformação arteriovenosa foi descrita como algo entre os BEC normais e aqueles no desenvolvimento de tumores, com funções aberrantes. Essas células são consideradas como sofredoras de uma rápida proliferação e migração, produzindo estruturas tubulares aberrantes, devido à desregulação na vasculogênese e angiogênese.

O receptor para VEGF foi identificado e é chamado Flk-1. Com a utilização da imunohistoquímica foi feita uma análise para investigar o endotélio das malformações cerebrovasculares (MAV e cavernomas) para determinar mais plenamente a atividade biológica destas lesões. Foram investigados os seguintes parâmetros:

- 1) proliferação endotelial tanto em cavernomas como em MAV;
- 2) expressão de VEGF e Flk-1 no endotélio de cavernomas.

Foi identificado o epítipo Flk-1 a ser expresso no endotélio do nidus da MAV, tanto em caso de emergência como em casos eletivos. O carácter embriológico dos vasos nos nidus da MAV é demonstrado por uma coloração imuno-histoquímica, porque a imunoreactividade Flk-1 também pode ser detectada em vasos do cérebro fetal humano em desenvolvimento, mas não em vasos do cérebro adulto. É notório que a hipóxia conduz à secreção do VEGF. O VEGF liga-se ao Flk-1 e medeia a angiogênese e o recrescimento e a proliferação vascular. A embolização parcial das MAVs cerebrais (ou a oclusão parcial resultante da radioterapia e/ou cirurgia) conduz muito provavelmente a uma hipóxia endotelial local dentro da porção obliterada do nidus da MAV, o que na verdade, medeia a neovascularização e o crescimento da malformação.

O processo de angiogênese envolve uma sequência complexa de estímulos e respostas integradas, como estimulação das células endoteliais (CE) para sua proliferação e migração, estimulação da matriz extracelular, para atração de pericitos e macrófagos, estimulação das células musculares lisas, para sua proliferação e migração, e formação de novas estruturas vasculares.

Angiogênese é principalmente uma resposta adaptativa à hipóxia tecidual e depende do acúmulo do fator de crescimento induzido pela hipóxia (FIH-1  $\alpha$ ), que serve para aumentar a transcrição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores VEGF-R, pelas CE em sofrimento isquêmico. Além disso, a atração e o recrutamento das células progenitoras endoteliais circulantes (CPEc) e macrófagos ativam, de forma parácrina, a angiogênese nessa área. A expressão do VEGF-A é um indicativo do recrutamento dos progenitores mieloides no local isquêmico, enquanto as células perivasculares da angiogênese são mediadas pelos fatores derivados de células estromais (FDE)-1.

A hipoxemia também regula a produção e a expressão do VEGF, em razão do aumento da transcrição do FIH-1 e do aumento na estabilidade do VEGF e de seus receptores VEGF-dependente da região 3 do ARNm. A hipóxia regula os receptores TIE-2, sendo moduladores da atividade do VEGF, o que leva as CE a proliferar nos mecanismos de brotamento ou divisão.

Esses passos envolvem mecanismos enzimáticos e proteases ativadoras do plasminogênio, metaloproteinases (MMP) da matriz extracelular (MEC) e cinases que provocam a degradação molecular proteolítica da MEC, bem como pela ativação e a liberação de fatores de crescimento, tais como: fator básico de crescimento dos fibroblastos (FCFb), VEGF e fator de crescimento insulínico-1 (FCI-1). Posteriormente, vem a fase intermediária de estabilização do novo broto neovascular imaturo e a fase final de maturação vascular da angiogênese fisiológica.

O VEGF é uma proteína que tem a característica específica de estimular a replicação de células endoteliais vasculares, essenciais para a angiogênese. O VEGF-A se liga a dois receptores tirosina-quinase (RTK), VEGFR-1 (flt-1) e VEGFR-2 (KDR, Flk-1). Receptores tirosina-quinase flt-1 (VEGF-R1) constituem a segunda maior afinidade para o VEGF. Embora não tão específico, o receptor flk-1 não compartilha afinidades com células do sistema inflamatório, como, os monócitos ou células cancerosas, ao contrário do receptor flt-1.

No mecanismo da angiogênese, devido ao crescimento vascular em forma de broto vascular, é possível determinar os seguintes passos de maneira simplificada:

- a) Vasodilatação inicial, processo que envolve óxido nítrico e VEGF;
- b) Aumento da permeabilidade vascular em resposta ao VEGF, como extravasamento de proteínas plasmáticas que funcionam como suporte para a migração das células endoteliais (CE). O aumento da permeabilidade é produzido pela formação de fenestrações organo-vesiculares e pela redistribuição das moléculas de adesão celular endotelial plaquetária;

c) Degradação proteolítica da MEC: as proteinases expõem proteínas da MEC degradada, como colágeno IV e monômero de colágeno fibrilar, que induzem a migração de CE e CML.

Os três passos descritos envolvem mecanismos enzimáticos que incluem a Ang2, um inibidor de TIE2, proteases ativadoras do plasminogênio, metaloproteinases (MMP) da MEC e cinases ou família das heparinases.

Todas as proteases influenciam na angiogênese através da degradação molecular proteolítica da MEC, e da ativação e liberação do fator de crescimento, como bFGF, VEGF e IGF1, sequestrado na matriz extracelular. Também exercem ação proteolítica o fator de crescimento transformador (FCT) e a ativação proteolítica de quimioquinas angiogênicas como o IL-1. Ou seja, durante o remodelamento vascular por brotação, ocorre degradação proteolítica, incluindo ativadores de plasminogênio como a urocinase ativadora do plasminogênio (UPA) e seu inibidor PAI-1, matriz metaloproteinases (MMPs) e inibidores da metaloproteinases dos tecidos (TIMPs), heparinases, quinases, tirosinases e caderinases.

No processo de angiogênese, uma vez produzida a degradação proteolítica da MEC, seguida por fragmentação da membrana basal, produz-se a migração quimiotática das células endoteliais através da membrana basal. Para que isso aconteça, é necessário que as conexões intercelulares endoteliais sejam degradadas. Quando as CE migram para formar novos brotos, a MEC sofre degradação proteolítica e mudanças em sua composição. A migração das CE ocorre 24 horas antes dos seguintes processos:

a) proliferação; b) adesão e reestabelecimento de contatos intracelulares; c) formação do lúmen vascular; d) maturação funcional do endotélio.

A estimulação do VEGF sobre os receptores de membrana tirosina-quinase das células endoteliais vasculares é expressa através de membros de gens Src da família das tirosina-quinase, como o Src, Fyn, Yes, que regulam múltiplas funções intracelulares. Em primeiro lugar, Src, Fyn e Yes desempenham, cada qual, papel único no sistema de sinalização mitogênica do VEGF. Em segundo lugar, eles contribuem para a modulação do VEGF na migração celular. Em terceiro lugar, Fyn desempenha papel único na indução de VEGF para a formação do tubo neovascular. O Fyn tem um efeito regulador negativo sobre a migração e a estabilização do tubo neovascular induzido pelo VEGF. Esses resultados fornecem provas diretas de que Src, Fyn e Yes têm importante papel na regulação do VEGF nos eventos mediados pelas células endoteliais.

O fluxo sanguíneo, com sua pressão sobre a nova parede vascular, interage de forma integrada e dinâmica com o citoesqueleto e a MEC. O fluxo sanguíneo contínuo estimula a proliferação das células endoteliais e regula VEGF, integrina  $\alpha V\beta 3$ , PECAM-1 e VE-caderina. A tensão de cisalhamento ("shear stress") estimula a proliferação de células endoteliais e, conseqüentemente, aumenta o diâmetro do vaso.

A MEC fornece os contatos necessários entre as CE e os tecidos circundantes, impedindo que os brotos neovasculares degenerem. Uma matriz de colágeno intersticial e elastina entre as células vasculares oferecem propriedades de viscoelasticidade e resistência à parede do vaso. A MEC também regula a formação do novo broto vascular. Quando as células endoteliais migram para formar novos brotos vasculares, a matriz não apenas é rompida proteoliticamente, como também sua composição é alterada. Proteinases expõem novos epítomos nas proteínas da MEC (por exemplo, o colágeno IV) ou alteram sua estrutura (monômeras de colágeno fibrilar), levando à migração das CE e CML. Além disso, fibronectina, fibrina e outros componentes da matriz fornecem um andaime para apoio e orientações das CE.

As integrinas são receptores de superfície celular específicos da MEC, que, por transmissão de informações bidirecionais entre o exterior e o interior de células vasculares, ajudam a construir novos brotos vasculares de maneira coordenada. As integrinas  $\alpha 5\beta 3$  e  $\alpha 5\beta 5$  têm sido, há muito tempo, consideradas um regulador positivo da angiogênese, porque seus antagonistas farmacológicos suprimem a angiogênese patológica.



O fator de crescimento derivado das plaquetas (FCDP) -  $\beta$  e seu receptor FCDP-R $\beta$  desempenha papel essencial na estabilização de vasos sanguíneos nascentes, recrutando células mesenquimais FCDP-R $\beta$  positivo. A falta de recrutamento das CE resulta o crescimento neovascular patológico, que provoca: alteração da permeabilidade e fragilidade neovascular, sangramento, insuficiência de perfusão e hipóxia de embriões com carência de FCDP- $\beta$ .

Outro sistema de sinalização envolvido na manutenção, crescimento e estabilização do broto neovascular nascente é o receptor TIE-2, que liga as angiopoietinas Ang-1 e Ang-2. Diferentemente da Ang-2, que ativa a TIE-2 em algumas células, mas bloqueia o TIE-2 em outras, a Ang-1 consistentemente ativa o receptor TIE-2. A Ang-1, por sua vez, compacta os brotos neovasculares nascentes, através das moléculas de ligação, e promove interação entre as CE das paredes como um adesivo de proteínas e contração de pericitos. A atividade angiogênica da Ang-2 está em sinergia com o VEGF para estimular a angiogênese no coração, mas, quando os sinais não são suficientes, causa a morte das CE e a regressão do broto neovascular nascente. Ou seja, os sinais de ativação TIE-2 devem funcionar como uma balança de precisão.

O broto nascente neovascular é estabilizado através do recrutamento de células murais e pela geração de uma nova MEC. Pelo menos quatro vias moleculares estão envolvidas na regulação desse processo: FCDP e seu receptor  $\beta$  (FCDP-R $\beta$ ); esfingosina-1/fosfato-1 (S1P1); fator de diferenciação endotelial (receptor proteína esfingosina G-1 (EDG1); Ang1-TIE-2 e o FCT. O FCDP- $\beta$  é secretado pela CE, presumivelmente em resposta ao VEGF. Embora o FCDP- $\beta$  seja expresso pelas CE e as células murais, são estas as responsáveis durante a fase de maturação da angiogênese. Também são essenciais, para a formação e a estabilização do broto neovascular, os receptores TIE-1 e TIE-2, e os dois ligantes para TIE-2, como Ang1 e Ang2. As principais fontes de Ang1 e Ang2 são, respectivamente, as CE parietais e as CE de órgãos específicos. O Ang1 é conhecido pela estabilização dos brotos vasculares emergentes e por torná-los resistentes à fuga entre conexões intercelulares. Na ausência de VEGF, a Ang2 atua como um antagonista da Ang1 e desestabiliza o broto neovascular nascente, levando, finalmente, à sua regressão. Na presença de VEGF, Ang2 facilita a angiogênese. O FCT- $\beta$ 1 é uma citocina multifuncional que promove o ciclo de maturação do broto neovascular em desenvolvimento pela estimulação da MEC, ao estimular a indução e a diferenciação de células mesenquimais em CE murais.

Os determinantes moleculares de maturação neovascular podem ser agrupados em três categorias: I) União dos fatores de crescimento a um tipo de receptor celular, com seu efeito correspondente; II) Regulação molecular das interações celulares; III) Regulação molecular das interações entre as células endoteliais e a matriz extracelular.

I) União de fatores de crescimento a um tipo de receptor celular, com seu efeito correspondente:

- Receptores de CE flt1y, flk1 (VEGF-R1, VEGF-R2):
  - Regulação das proteases na organização da MEC;
  - Geração da MEC provisória, que permite aumentar a permeabilidade;
  - Regulação do FCDP- $\beta$ , que recruta células para estabilizar a parede do vaso nascente;
  - Supressão do apoptose nos vasos nascentes;
  - Estabilização das CE.
  - FCDP-R $\beta$ ; Ang1/TIE-2:
- Promoção de proliferação, migração e recrutamento das células murais;
- Estabilização de vasos nascentes, o que facilita as interações entre as junções intercelulares (CE-CE, CE-MEC);
- Supressão do apoptose das CEc.
  - Ang2/TIE1: induz apoptose das CE, na ausência de VEGF.
  - Ang1/TIE1: coordenam a polaridade vascular.
  - FCT- $\beta$ 1/FCT- $\beta$ R1I:
- Promovem a produção de proteases e MEC.

- Promovem a diferenciação de fibroblastos para miofibroblastos.
    - FCT- $\beta$ 1/ALK1 regulam a proliferação e a migração de CE.
    - FCT- $\beta$ 1/ALK5: regulam a maturação dos novos vasos.
    - FCT- $\beta$ 1/ALK1 e a Endogлина: promovem a especialização arterial e venosa.
- II) Regulação molecular das conexões intercelulares:
- V caderina: forma as uniões entre as CE.
  - N-caderina: faz conexões entre as células da parede celular e as CE.
  - Conectinas: estabelece conexões entre as CE e as CE e células parietais.
- III) Regulação molecular das interações entre as CE e a MEC:
- $\alpha$ 5 $\beta$ 1,  $\alpha$ 1 $\beta$ 1,  $\alpha$ 2 $\beta$ 1,  $\alpha$ v $\beta$ 3,  $\alpha$ v $\beta$ 5: supressão do apoptose de CE.
  - Proteases: em sua ação enzimática, promovem a produção da MEC, como, por exemplo, a clivagem do colágeno XVIII para endostatina, o plasminogênio, a angiotensina e proteases como MMP2 e PEX.
  - Proteases inibitórias: evitam a degradação proteolítica da MEC para estabilizar o vaso.

Esses dados suportam, de forma consistente, a hipótese de que Ang2 e VEGF levam à formação dos brotos neovasculares, enquanto Ang1 está envolvida na estabilização do broto, por interação das CE e da célula mural.

### 3.2 BIOMARCADORES EXTRAS

Exames anatomopatológicos dos tecidos da MAV demonstraram morfologia e densidade vascular anormais. Imunocomponentes demonstraram que mais de 99% dos BEC da MAV e do grupo controle dos BEC expressam marcadores celulares endoteliais típicos, como o vWF (Figura. 18, A and B), CD31, Figura 18, D e E, e CD105 (dados não mostrados). As BEC de cultura de MAV e as BEC de controle foram negativas tanto para a proteína glial fibrilária ácida, um marcador de astrócitos, como CD11b, um marcador de monócitos/macrófagos/microglia (dados não demonstrados). Duas linhas celulares de glioma (U87 e LN229) serviram como controles negativos para os marcadores celulares endoteliais vWF e CD31, Figura 18, C e F. As diferenças morfológicas eram aparentes quando as culturas de BEC da MAV eram cultivadas em confluência. A estas células faltou o aspecto típico das CEM associadas às CEM cultivadas, Figura 18G. Assim, as BECs de MAV foram dispersas em distinções morfológicas marcadas em relação às BEC de controle.

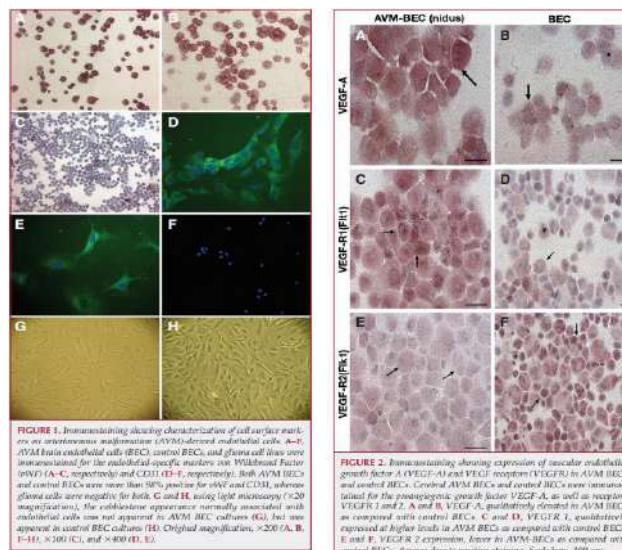


Figura 18. Características histológicas das células endoteliais da MAV

Fonte: Mark N. J, et al.(2011)

A análise das experiências de imunocitoquímica mostrou que as BEC da MAV expressaram níveis mais elevados de VEGF-A intracelular em comparação com as BEC de controle, Figura 19A. O VEGF secreto foi também avaliado através do método ELISA, testando os sobrenadantes de culturas celulares. Os resultados destas experiências indicaram que as BEC da MAV segregaram aproximadamente o dobro do montante de VEGF-A em relação às BEC de controle (2059,5 350,2 contra 1038,9 225,5 pg/mL, respectivamente; P 0,05) (Figura 19'A). A estimulação de 105 BEC com fator de necrose tumoral serviu como controle positivo.

As comparações da expressão VEGFR nas BECs da MAV e nas BEC de controle mostraram que as BEC da MAV apresentavam VEGFR 1 elevado e VEGFR 2 diminuído em comparação com as BEC de controle, Figura 19, B e C. A imunoglobulina com anticorpo anti-ET-1 revelou que as BEC da MAV apresentaram níveis qualitativamente mais elevados de ET-1 em comparação com as BEC de controle, Figura 19', A e B. Os resultados ELISA demonstraram uma produção de ET-1 mais elevada por parte das BEC da MAV em comparação com as BEC de controle (39,1 0,8 contra 25 1,7 pg/mL; P 0,5), Figura. 18B. A análise da imunodifusão de IL-8 mostrou que nenhuma das BECs da MAV nem das BEC de controle exprimem quantidades apreciáveis de citocina proangiogênica em comparação com as células gliomáticas, que serviu de controle positivo, Figura. 19', C-E. Os resultados ELISA também demonstraram uma produção muito inferior de IL-8 pelas BECs da MAV(83,3 3,3 pg/mL) e BEC de controle (64 3,1 pg/mL) como em comparação com células de glioma (746,7 13,3 pg/mL; P 0,05, em comparação tanto com as BEC da MAV como com as BEC de controle). Diferença entre as BEC da MAV e as BEC de controle foram também estatisticamente significativos (P 0,05), Figura 19C.

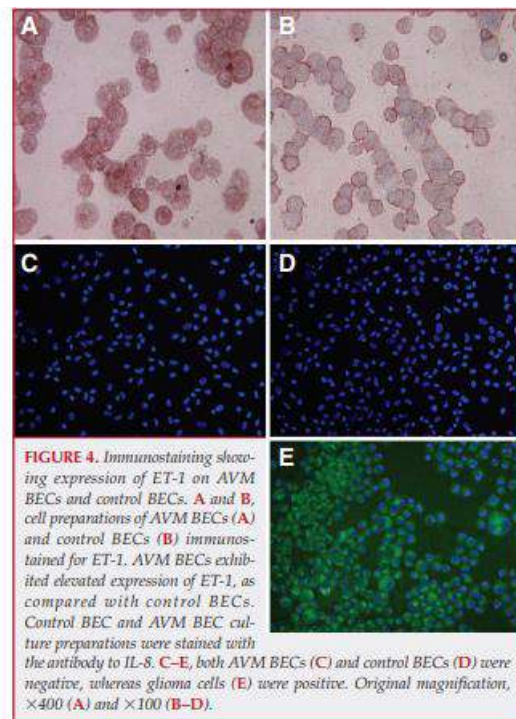
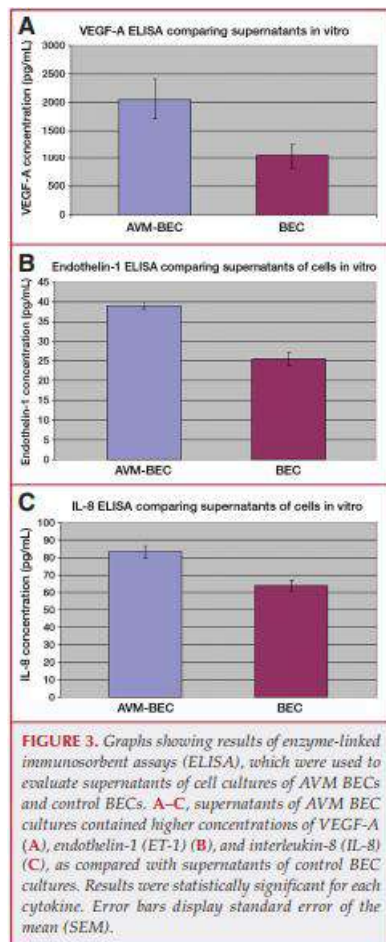


Figura 19. Características aberrantes e angiogênicas das células endoteliais da MAV  
Fonte: Mark N. J. et al. (2011)

Os resultados apresentados no presente estudo demonstram que as BECs da MAV são células endoteliais "ativadas" em comparação com as células de controle em termos de secreção proangiogênica de citocinas e expressão proangiogênica dos receptores. O VEGF é um mediador crítico de angiogênese. Este fator de crescimento estimula diferentes funções das células endoteliais, incluindo a diferenciação, a sobrevivência, a proliferação e a migração. O aumento do VEGF-A na secreção das BECs da MAV observada nas experiências acima é consistente com a investigação que relata aumento de níveis de tecidos de VEGF-A em espécimes MAV. Identifica-se pelo menos 1 fonte de VEGF como sendo de células endoteliais.

Para além do VEGF-A, outros fatores proangiogênicos, tais como as ET-1 e IL-8 podem ser importantes na patogênese da MAV. O ET-1 é um fator proangiogênico responsável pela migração e proliferação das células endoteliais, bem como um potente vasoconstritor associado à hipertensão. Os resultados relatados acima mostram que a ET-1 foi superexpressa nas BECs da MAV em comparação com as BEC de controle.

Embora a expressão da IL-8 não tenha sido sensivelmente diferente nos BEC da MAV em comparação com os BEC de controle na base da imuno-histoquímica, os resultados do ELISA mostraram aumento da produção desta citocina nas BEC da MAV. De um modo geral, os dados apresentados demonstraram que as BEC da MAV produziram níveis anormalmente elevados de fatores proangiogênicos em comparação com as BEC de controle. O processo angiogênico exige a proliferação das células endoteliais, migração e formação de túbulos, e este estudo analisou estas atividades na BECs da MAV. Os estudos funcionais *in vitro* demonstraram que as BECs da MAV proliferaram e migraram mais rapidamente do que células de controle e formaram menos estruturas em forma de tubo. Além disso, as estruturas em forma de tubo formadas pelos BEC da MAV eram muito mais irregulares na configuração em comparação com os túbulos formados por BEC de controle, indicando uma menor organização tubular nas BECs da MAV. Em geral, as BECs da MAV apresentaram comportamentos aberrantes em ensaios funcionais em comparação com os BEC de controle.

### 3.3 A PROSTAGLANDINA COMO BIOMARCADOR MAIS IMPORTANTE

O caminho dos medicamentos no organismo humano analogicamente à MAV é: Ser degradado no estômago e ir para os locais de atuação (dor/lesão/dano) através do estímulo da liberação de prostaglandina nesses ambientes. Com isso, observa-se que no SNC também é liberada essa substância em áreas lesionadas, como, na MAV. A prostaglandina apresenta diversas funções no organismo, como a vasodilatação e a vasoconstrição, hipotensão, contração e relaxamento da musculatura brônquica e uterina, metabolismo ósseo, ovulação, crescimento e desenvolvimento nervoso, resposta imunológica e hiperalgesia.

No tecido neural, o tecido alvo são as terminações adrenérgicas, bloqueando a adenilatociclase sensível a noradrenalina. As prostaglandinas são produzidas em neurônios e vasos do SNC, sendo assim participam em algumas funções centrais, como o ciclo do sono e do despertar, a termogênese febril e a transmissão nociceptiva.

No sistema vascular as prostaglandinas, da família E (PGEs), tem efeito vasodilatador, envolvendo principalmente arteríolas, esfíncteres pré-capilares e vênulas pós-capilares. A PGI<sub>2</sub> é um potente vasodilatador, podendo causar hipotensão arterial, já o TXA<sub>2</sub> apresenta potente 9 atividades vasoconstritora. No sangue, elas modulam a função plaquetária. A PGE<sub>1</sub>, PGD<sub>2</sub> e a PGI<sub>2</sub> são inibidoras da agregação de plaquetas, mas considerando que o tromboxano A<sub>2</sub> é forte indutor da sua agregação. A PGI<sub>2</sub> é sintetizada pelo endotélio vascular, controlando a adesão de células e a agregação plaquetária, apresentando um mecanismo antitrombogênico. As prostaglandinas também têm efeitos fisiopatológicos, como eritema e aumento do fluxo sanguíneo local, hiperalgesia por provável sensibilização de receptores da dor e elevação da temperatura corpórea no hipotálamo por estímulo de citocinas. Quando sua produção é aumentada, ocorre maior sensibilidade à dor e febre e incremento da resposta inflamatória.

Entretanto, as prostaglandinas também podem ter ação anti-inflamatória pela supressão da síntese de IL-1 e do TNF (HILÁRIO, 2006).

Reações inflamatórias no SNC são induzidas e perpetuadas através da ativação de ambos os ramos do sistema imunológico, ou seja, o inato e o adaptativo (NGUYEN, 2002). A barreira hematoencefálica parece desempenhar um papel crucial na modulação da comunicação funcional entre a imunidade inata e adaptativa no SNC, por regular a entrada de sangue de origem de células imunológicas, antígenos e anticorpos para o cérebro (RANSOHOFF, 2003).

Ademais, os mediadores inflamatórios e as citocinas afetam a sobrevivência neuronal, ou seja, induzem a proliferação celular glial, modificam a permeabilidade da barreira hematoencefálica e inibem a neurogênese (ALLAN, 2001).

Resultados experimentais têm mostrado um papel duplo para a inflamação no SNC, podendo ser neuro protetora (por reduzir a infecção) ou neuro tóxica, por ativar mecanismos endógenos de excitotoxicidade (STOLL, 2000; ALLAN, 2001; NGUYEN, 2002). Os efeitos neuro tóxicos das citocinas e de outros mediadores inflamatórios parecem ser mediados pela sua capacidade de provocar um aumento de glutamato extracelular, por liberação e/ou inibição da recaptação do neurotransmissor. Como decorrência do acúmulo do glutamato extracelular, há um aumento na atividade dos receptores glutamatérgicos inotrópicos e ativação de mecanismos intracelulares envolvidos na produção de espécies reativas e de outros mediadores inflamatórios, como ácido araquidônico e óxido nítrico (ALLAN, 2001).

O SNC mostra uma reação imunológica inata bem organizada em resposta não somente à infecção, mas também a uma variedade de insultos cerebrais. Em particular, citocinas como a interleucina IL-1 $\beta$ , fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e IL 6, embora expressos em níveis muito baixos em tecido cerebral saudável, são rapidamente induzidos após isquemia, trauma e convulsões (VEZZANI, 2005).

Em 1993, Yamagata e colaboradores, foram os primeiros a descrever a expressão da COX-2 no cérebro. Os níveis basais de COX-2 no cérebro são regulados por atividade neuronal, e são aumentados por estimulação de alta frequência, associada à indução de potencialização de longa duração (YAMAGATA et al. 1993). Os níveis basais de prostaglandinas (PGs) no cérebro de roedores são baixos, mas quando ocorre um estímulo, como uma convulsão, estes níveis aumentam no tecido cerebral (SEREGI et al. 1981).

No sistema nervoso central, a COX-2 é encontrada principalmente no córtex, hipocampo, amígdala (YAMAGATA et al. 1993), hipotálamo, principalmente em neurônios, mas também em células não-neuronais, como astrócitos, células da microglia, células da meninge e do plexo coroide (VANE et al. 1998; TOMIMOTO et al. 2000). Quantitativamente, a COX-2 é mais abundante em neurônios glutamatérgicos do hipocampo e córtex cerebral, e nestas células esta enzima está localizada nos espinhos dendríticos, onde ocorre a transmissão sináptica (KAUFMANN et al., 1996). É de especial interesse mencionar que no cérebro a COX-2 é considerada metabolicamente acoplada à PGE2 sintase, já que esta enzima está colocalizada com a COX-2 (BOSETTI et al., 2004).

A maior parte do PGH<sub>2</sub> produzido na reação da COX-2 é rapidamente convertida em PGE<sub>2</sub>, e esta é quantitativamente a principal prostaglandina produzida no cérebro após ativação da COX-2 (VIDENSKY et al. 2003; SANG et al. 2005), implicando a PGE<sub>2</sub> como um efeito chave na via de sinalização da COX-2 e tornando difícil uma dissociação entre as funções mediadas pela COX-2 e por esta prostaglandina (SANG, N. e CHEN, 2006).

A PGE<sub>2</sub> exerce suas ações pela interação com receptores de membrana específicos, que podem ser divididos em quatro subtipos: EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> e EP<sub>4</sub> (COLEMAN et al. 1994; USHIKUBI et al. 1998; NARUMIYA et al. 1999; SUGIMOTO AND NARUMIYA, 2007) e são codificados por genes distintos (NEGISHI et al. 1995). Estes receptores pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G (com sete domínios transmembrana) e ativam a adenilato ciclase ou a fosfolipase C (PLC) (MACHWATE et al. 2001). Em relação à ligação

da PGE<sub>2</sub> nos receptores EP, ela apresenta em ratos maior afinidade pelos receptores EP<sub>3</sub> e EP<sub>4</sub> do que por EP<sub>1</sub> e EP<sub>2</sub> (BOIE et al., 1997).

Comum à estrutura das PG é o ácido prostanóico: é um ácido carboxílico de 20 carbonos, com um anel ciclopentano. A identificação de cada prostaglandina é feita através da estrutura diferente do anel ciclopentano, estes são PGA, PGB, PGC, PGD, PGE e PGF (Figura 1). As prostaglandinas e substâncias relacionadas são posteriormente classificadas como mono, di, ou triinsaturadas, dependendo do número de duplas ligações carbono-carbono nas cadeias laterais. Essa classificação aparece com um subscrito da letra; por exemplo, uma PG<sub>1</sub> tem uma ligação dupla entre C-13 e C-14, uma PG<sub>2</sub> apresenta uma ligação dupla adicional entre C-5 e C-6, e uma PG<sub>3</sub> possui uma ligação dupla adicional entre C-17 e C-18. Biossinteticamente, as PG se originam de ácidos graxos polinsaturados de 20 carbonos que contêm um total de três, quatro ou cinco ligações duplas. Estes ácidos são 8, 11, 14- eicosatrienóico (ácido di-*o*-gama-linolênico); ácido 5, 8, 11, 14- eicosatetrenóico (ácido araquidônico); e ácido 5, 8, 11, 14, 17- eicosapentenóico. 3 esses ácidos graxos essenciais produzem PG com uma, duas, ou três ligações duplas que permanecem nas cadeias laterais, respectivamente, o que explica a classificação previamente descrita como mono (PG<sub>1</sub>), bi (PG<sub>2</sub>) ou trienóica (PG<sub>3</sub>) das prostaglandinas. Os precursores de ácido graxo compartilham o prefixo “eicosa” a família de prostaglandina e compostos relacionados coletivamente com os eicosanóides, Figura 20.

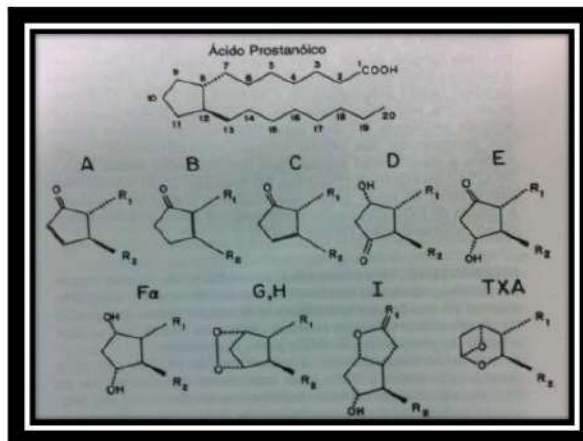


Figura 20. Estruturas do ácido prostanóico e das porções de anel das seis PG(A-F) os endo peróxidos cíclicos (G,H), prostaciclina (I) e tromboxano A (TxA)

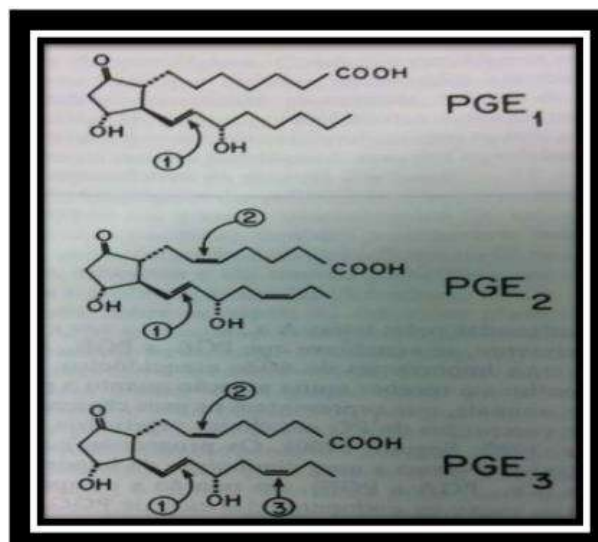


Figura 21. Classificação das prostaglandinas: mono, di ou triinsaturadas

O ácido araquidônico é um ácido graxo essencial. É incorporado por ligação éster a fosfolípidios de membranas celulares e pode estar contido em outros lípidios complexos, tais como os triglicerídeos. As prostaglandinas são sintetizadas em membranas a partir do ácido araquidônico, que é produzido pela quebra de fosfolípidios pela enzima fosfolipase A<sub>2</sub>, presente nos leucócitos e plaquetas, que é ativada por citocinas pró-inflamatórias. Com o ácido araquidônico livre, ocorre a sua conversão, pelo processo de oxidação por incorporação de O<sub>2</sub> em prostaglandina H<sub>2</sub> 5 (PGH<sub>2</sub>) composto precursor das prostaglandinas ativas e dos tromboxanos. Essa oxidação é realizada pela enzima prostaglandina endo peróxido sintetase. O ácido araquidônico, quando metabolizado, forma os leucotrienos, através da ação da lipoxigenase e as prostaglandinas, as prostaciclina e tromboxanos pela ação da cicloxigenase Figura 22.

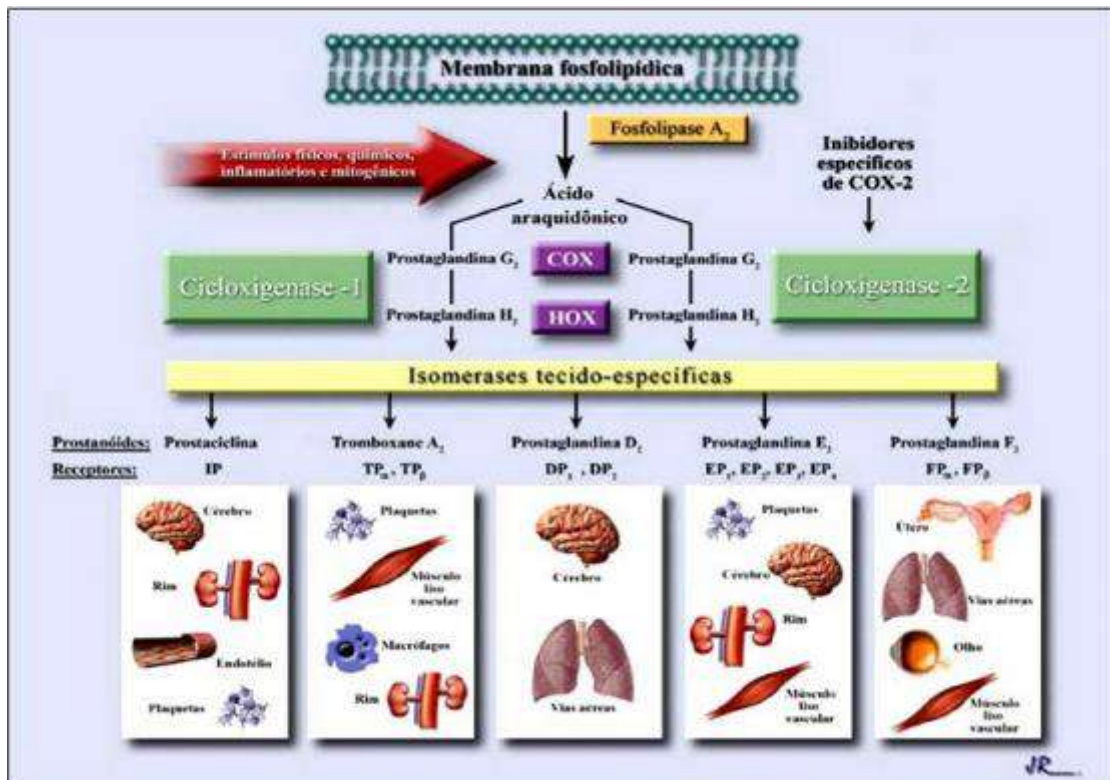


Figura 22. Produção e ação de prostaglandinas

### 3.4. BIOMARCADOR S100B

A proteína S100B é um biomarcador útil de distúrbios neurológicos agudos, como o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico ou Hemorrágico e a Lesão Cerebral Traumática devido à sua especificidade na expressão celular. Os papéis biológicos da S100B de neuro proteção e neurotoxicidade estão intimamente associadas às suas concentrações.

A S100B localiza-se no citoplasma na sua forma solúvel ou associada a membranas intracelulares, centrossomos, microtúbulos e filamentos intermediários tipo III. No entanto, a S100B é específica da Glia, uma célula do sistema neuronal, sendo expressa, principalmente nos subtipos dos Astrócitos Maduros onde envolvem vasos sanguíneos e células que expressam NG2; nos Oligodendrócitos em maturação; nas Células Dendríticas; e, nas Células de Schwann. A função fisiológica da S100B é intracelular, se dá através da ligação intracitosólica ao cálcio. Ademais, sua atividade extracelular promove a proliferação neurítica e/ou apoptose neuronal.

O receptor para produtos de glicação avançada (RAGE) é uma proteína transmembranar, pertence à superfamília, atua como o principal receptor da S100B, Figura, 23.

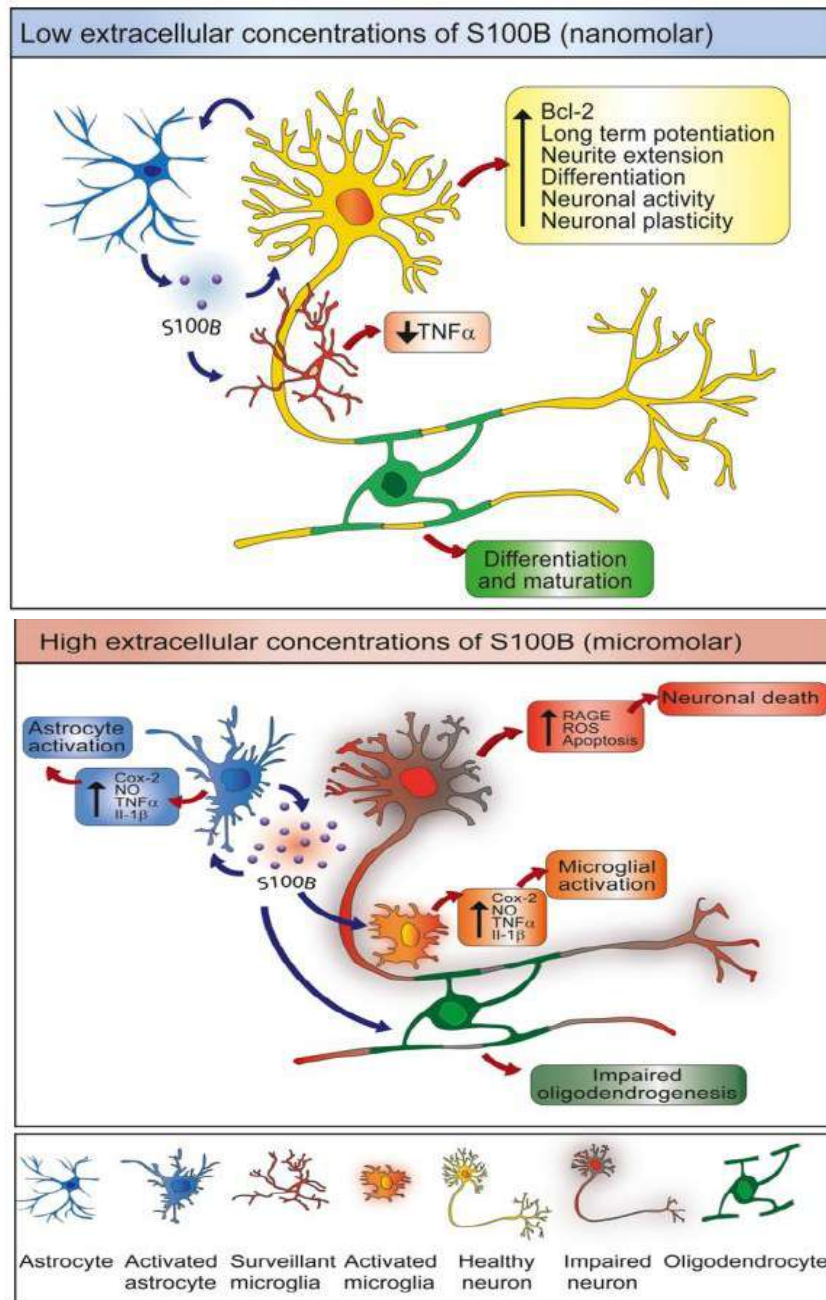


Figura 23. Atividade biológica do extracelular da S100B nos diferentes tipos de células do SNC.

Fonte: International Society for Neurochemistry. J. Neurochem. (2019)

Fatores como Citocina pró-inflamatória, Interleucina (IL -1 $\beta$ ),  $\beta$ -amilóide, Antidepressivos, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro e a Neurotoxina 1-metil-4-fenil 1,2, 3,6-tetrahidropiridina (MPTP) regulam positivamente a expressão da S100B em astrócitos. Além disso, a liberação de S100B pelos astrócitos pode ser aumentada devido a estimulação do 5-HT1A, Ácido Lisofosfatídico, Glutamato, Fator de Necrose tumoral (TNF)  $-\alpha$ , durante o estresse metabólico e da Citocina pró-inflamatória, Figura 24.



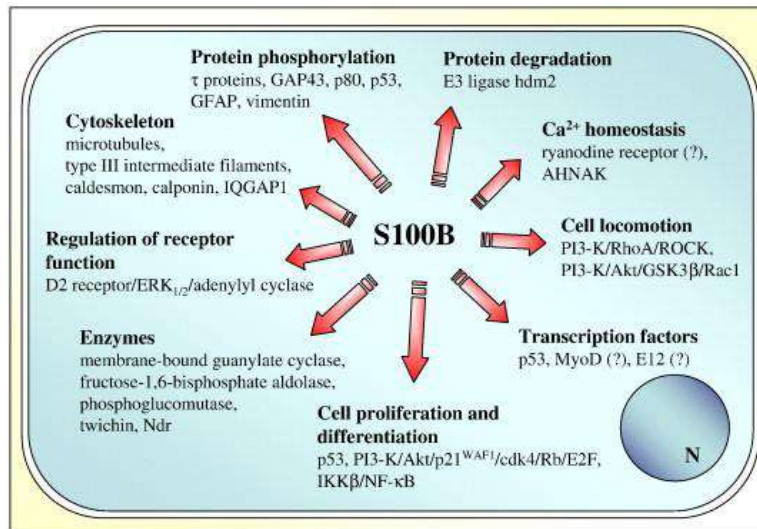


Figura 24. Representação esquemática dos efeitos regulatórios intracelulares  
Fonte: Donato et al. (2009)

### 3.4.1 Atividades regulatórias intracelulares e extracelulares da S100B

No âmbito intracelular, a proteína S100B está envolvida na participação da regulação da proliferação celular, da diferenciação e da forma da célula, da homeostase do  $\text{Ca}^{2+}$ , da fosforilação de proteínas, da transcrição, da dinâmica dos microtúbulos, da atividade enzimática, do metabolismo e dos filamentos intermediários do tipo III.

A complementação da S100B com os microtúbulos foi comprovada por meio da modulação do conjunto desses microtúbulos, causando sua própria desmontagem de maneira dependente de  $\text{Ca}^{2+}$  e do pH do ambiente, liberando mais S100B no ambiente e elevando, também, a sensibilidade dos microtúbulos a  $\text{Ca}^{2+}$  in situ. Ademais, a Tubulina e a Proteína T associada aos microtúbulos foram reportadas como alvos da proteína S100B.

A S100B foi proposta como reguladora da atividade do IQGAP1 em relação à migração celular. As ligações cruzadas do IQGAP1 reguladas por Rac1/Cdc42 F-actina participam da organização dos microtúbulos na região cortical da célula, levando à polarização e à migração celular. Então, o S100B atua como ativador do IQGAP1 ocasionando a migração celular.

No âmbito extracelular, a liberação do S100B depende da presença e da ativação do RAGE (receptor para produtos de glicação avançada) na superfície celular. No entanto, a S100B pode vazar das células danificadas, acumulando-se no espaço extracelular e/ou entrar na corrente sanguínea.

### 3.4.2 Proliferação, Diferenciação e sobrevivência celular

Os estudos relataram que a S100B liga e ativa uma substância dependente de  $\text{Ca}^{2+}$  Ndr (relacionada ao Dbf2 nuclear), ou seja, uma proteína quinase serina/reonina pertencentes à subfamília de cinases implicadas na regulação de divisão celular e morfologia.

A proteína S100B interage dependentemente do  $\text{Ca}^{2+}$  com o supressor tumoral (p53) para inibir sua fosforilação, sendo uma etapa crítica para a ativação da p53. Além disso, S100B diminui a expressão de p53 e, por sua vez, p53 diminui a expressão de S100B em células de melanoma.

Os estudos também sugerem que a redução do S100B resulta na expressão de linhas celulares de astrócitos que reduz significativamente a sua proliferação da atividade reduzida do PI3-K/Akt módulo e da ciclina D1 (proteína importante para progressão do ciclo celular II).

A diferenciação de astrócitos primários é acompanhada de uma redução transitória da expressão de S100B, ou seja, restaurada em estágios posteriores de desenvolvimento em

astrócitos ramificados. Esses resultados são consistentes com a possibilidade de que a repressão da expressão de S100B em certas fases do desenvolvimento de astrócitos e de certas populações neuronais podem estar funcionalmente ligadas à sua diferenciação.

A S100B pode contribuir para conferir informações de capacidade migratória em astrócitos e neuro blastos não diferenciados sendo necessária a expressão da S100B para que a diferenciação ocorra. Nesse contexto, além da S100B favorecer a migração celular ela, também, pode agir para evitar diferenciação precoce.

### 3.4.3 Efeitos da S100B nos neurônios e na neuroglia

Os estudos iniciais mostraram que a S100B exerce efeitos Neurotrófico sobre os neurônios estimulando crescimento e regeneração de neurites in vitro e in vivo. Com isso, é observado a melhoria na sobrevivência dos neurônios durante o desenvolvimento e após a lesão e a prevenção da degeneração do neurônio motor em ratos recém-nascidos. A S100B protege os neurônios contra os estímulos tóxicos causando regulação positiva do fator anti-apoptótico (Bcl-2) via envolvimento do RAGE e da ativação de um caminho alternativo com Ras / MEK / ERK1 / 2 / NF-κB.

Os níveis elevados de S100B, como observado após lesão traumática ou isquemia, induzem apoptose de neurônios via RAGE. Em conjunto, a sinalização RAGE nos neurônios pode ter, na primeira linha, um papel neuro protetor que pode ser alterado para a função neuro tóxica após estimulação extensa sob condições inflamatórias. A infusão intraventricular de S100B induz neurogênese no Hipocampo, que tem sido associado a um aprimoramento das funções cognitivas após lesão cerebral traumática experimental. O efeito protetor do S100B em relação aos neurônios também pode ser indireto, ou seja, pela captação estimulante de proteínas do neuro tóxico glutamato por astrócitos. A expressão da proteína S100B\* foi confirmada nas células de glia e nas células neurais através do corte histológico por coloração imunohistoquímica com a participação dos anticorpos HPA01576b, CAB000073 e CAB078196 que foram utilizados nas interações, principalmente, nas regiões do Hipocampo e do Córtex.

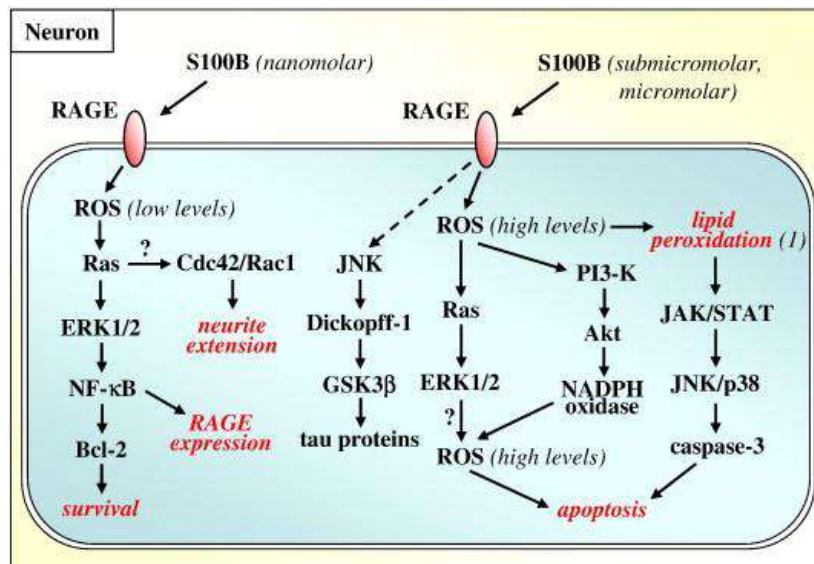


Figura 25. Modelo proposto dos efeitos extracelulares da S100B em neurônios

Fonte: R. Donato et al (2009)

De acordo com a figura 25, em doses baixas, o S100B ativa uma produção dependente de RAGE de quantidades moderadas de ERO e, provavelmente, a ativação da Src tirosina quinase com a subsequente ativação de uma via Ras-MEK-ERK1 / 2-NF-κB, levando à regulação positiva da expressão do anti- fator apoptótico Bcl-2 e uma via Rac1-Cdc42 que leva

à extensão de neurites. (B) em altas doses, o S100B ativa uma superprodução de ERO dependente de RAGE e estimulação excessiva da via Ras-MEK-ERK1 / 2 com a liberação acompanhada de citocromo-C das mitocôndrias e ativação da caspase-3, levando à apoptose neuronal. O (s) alvo (s) de ERK1 / 2 nessas últimas condições não foram elucidados. Os esquemas não levam em consideração a multimerização da oligomerização RAGE induzida por S100B e S100B extracelular e ou estabilização do oligômero RAGE. (1) A peroxidação lipídica dependente de S100BRAGE-ROS foi descrita em progenitores neurais apenas do cérebro com síndrome de Down. Não se pode excluir que esse mecanismo possa operar em qualquer tipo de célula que expresse RAGE exposto a alta concentração de S100B; no entanto, também deve-se levar em consideração que as respostas das células progenitoras neurais da síndrome de Down humana a S100B podem ser fortemente dependentes da regulação transcricional alterada de um subconjunto de genes em todo o genoma em consequência do aumento dos níveis de expressão de genes no cromossomo 21.

Após a observação de que os níveis de S100B são elevados em várias condições patológicas do cérebro, na doença de Alzheimer, na síndrome de Down e no envelhecimento do cérebro, originou-se a ideia de que o S100B poderia desempenhar um papel na fisiopatologia da neurodegeneração de doenças inflamatórias, devido a ação da astrocitose e do crescimento axonal encontrado no hipocampo de camundongos transgênicos com a proteína S100B.

No âmbito da neuroglia, a sobrevivência dos neurônios está intimamente ligada à atividade das células fagocíticas do cérebro, a Micróglia. Estes residentes macrófagos teciduais são cruciais para o desenvolvimento e homeostase do SNC. Entretanto, os níveis elevados de S100B, que são liberados após lesão, durante a inflamação ou em um ambiente rico em amiloide, acarreta em uma regulação positiva de RAGE na superfície da Micróglia. Foi observado que o envolvimento do RAGE desencadeia a translocação de NF- $\kappa$ B no núcleo e a subsequente liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- e IL-1 $\beta$ . A S100B em pequenas concentrações estimula a proliferação da linhagem celular de astrócitos. Por conseguinte, em doses subnanomolar a nanomolar, a S100B bloqueia a ativação dos efeitos da neurotoxina e do trimetilestano na Micróglia.

A S100B regula positivamente com a transdução do RAGE e na ausência de co-fatores, a expressão da enzima pró-inflamatória ciclooxigenase (COX-2) na Micróglia. A importância da expressão e da atividade da COX-2 é destacada por sua capacidade de converter o ácido araquidônico em prostaglandinas, que são mediadores da inflamação. A regulação rígida da expressão da COX-2 em vários tipos de células, incluindo na micróglia, é um aspecto chave para controle da produção de eicosanóides nas síndromes inflamatórias.

O envolvimento do RAGE por S100B na micróglia resulta na ativação de uma via Cdc42 / Rac1-JNK e Ras-Rac1-NF- $\kappa$ B, que se faz necessária e suficiente para que o S100B / RAGE regule positivamente a enzima. Especificamente, a regulação positiva dependente de S100B / RAGE da expressão de COX-2 na micróglia requer a ativação simultânea dos módulos Rac1-NF- $\kappa$ B e Rac1-JNK-AP-1. Estes efeitos são observados em concentrações relativamente altas de S100B, sugerindo que o S100B tem que se acumular no espaço extracelular do cérebro para que ele seja capaz de induzir a expressão de COX-2 na micróglia, Figura 26.

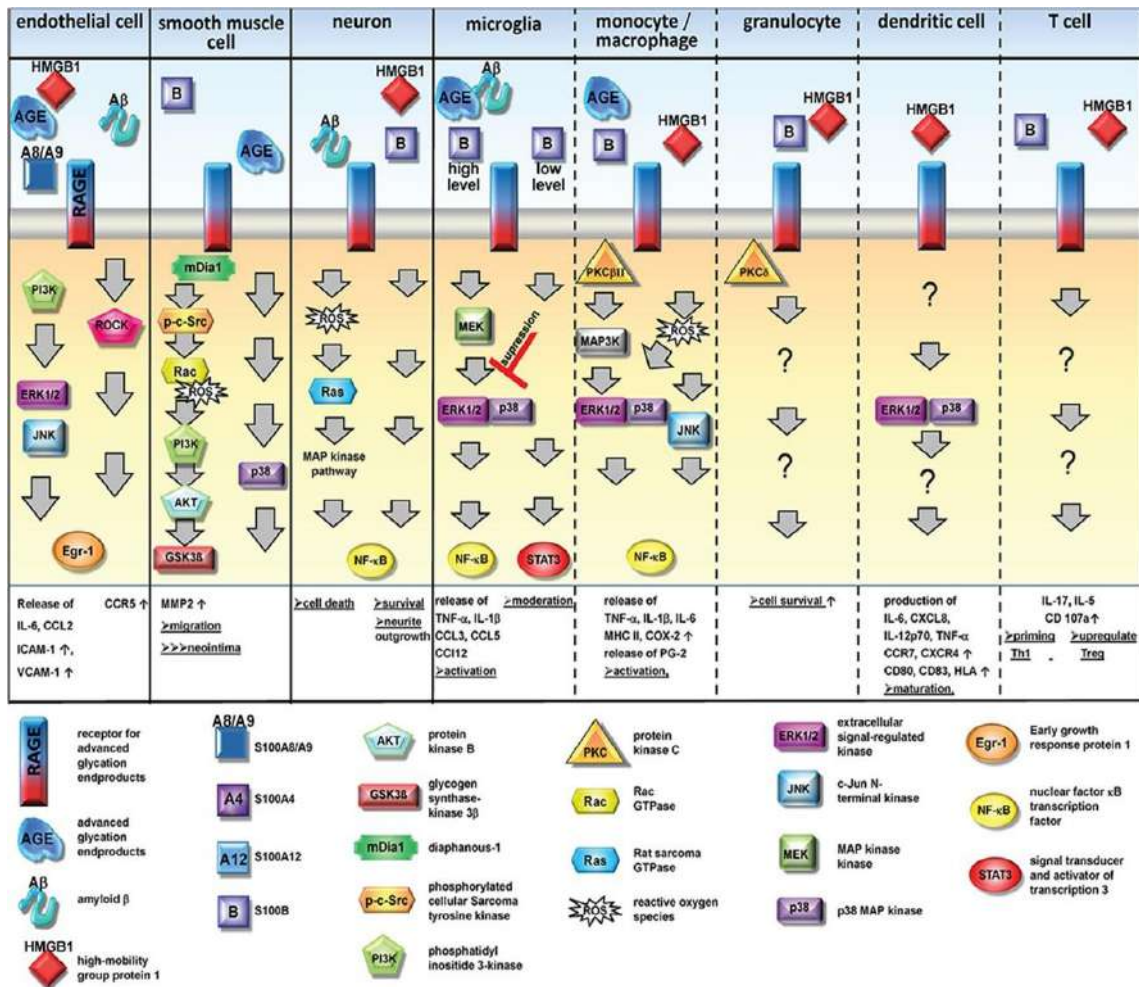


Figura 26. Vias de sinalização RAGE em diferentes tipos de células  
 Fonte: Kierdorf and Fritz RAGE signaling

### 3.5 CRESCIMENTO E RUPTURA DA MAV

As células inflamatórias são frequentemente identificadas na parede vascular dos vasos da MAV cerebral. Os macrófagos e os neutrófilos tendem a invadir o tecido da MAV, mesmo na ausência de hemorragia, radiograficamente evidente. A neutrofilia relativa e o aumento do fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) parecem ambos contribuir para a instabilidade de vasos nidificantes na MAV, contribuindo para a apoptose e possível ruptura. Os níveis elevados de CIM encontram-se principalmente no endotélio vascular e na adventícia, enquanto as células apoptóticas estão concentradas na camada muscular lisa.

As metaloproteínas da matriz também possuem um papel no crescimento e na ruptura das MAVs cerebrais. Trata-se de enzimas proteolíticas que degradam as substâncias pericelulares, resultando na desestabilização vascular e na alteração da angiogênese. Ademais, foi descoberto que no plasma, os níveis de MMP-9 foram significativamente elevados em relação aos controles na linha de base, aumentou significativamente imediatamente após a cirurgia e diminuiu para níveis de pré-tratamento durante o seguimento. Os polimorfismos nucleotídeos únicos de MMP-9 e inibidor tecidual de MMP-4 (TIMP-4) também estão associados com risco acrescido de ruptura em doentes com MAVs. Isso foi demonstrado em doentes com MAV que foram submetidos à uma análise de genotipagem. O VEGF foi associado à ruptura da MMP-9 através de uma expressão aumentada de MMP-9. A ruptura de MMP-9

também foi associada à superexpressão do MMP-3. Acredita-se que a ligação do fator de transcrição C-MYB a área em torno de rs522616 SNP resulta na superexpressão do MMP-3.

As células endoteliais cerebrais apresentam uma elevada taxa de proliferação com resposta apoptótica reduzida a mediadores inflamatórios como o TGF- $\beta$ . Os fatores angiogênicos, como o VEGF, não são normalmente produzidos por vasculatura cerebral inativa e, sim, por MAV-BEC. Em contraste com os vasos maduros, os vasos imaturos estão associados a uma substância rica em fibronectina com a matriz deficiente em laminina. A elevada concentração de laminina e a ausência de fibronectina nos vasos da MAV favorecem a hipótese de serem vasos relativamente maduros. Pensa-se que a maturidade desse vaso contribui para a resiliência vascular em face de hemorragia. No entanto, observa-se clinicamente que enquanto os vasos das MAV são relativamente robustos, alguns são frágeis de manusear e não fazem a coagulação normalmente, desenvolvendo claramente áreas de fraqueza, o que resulta na hemorragia clínica

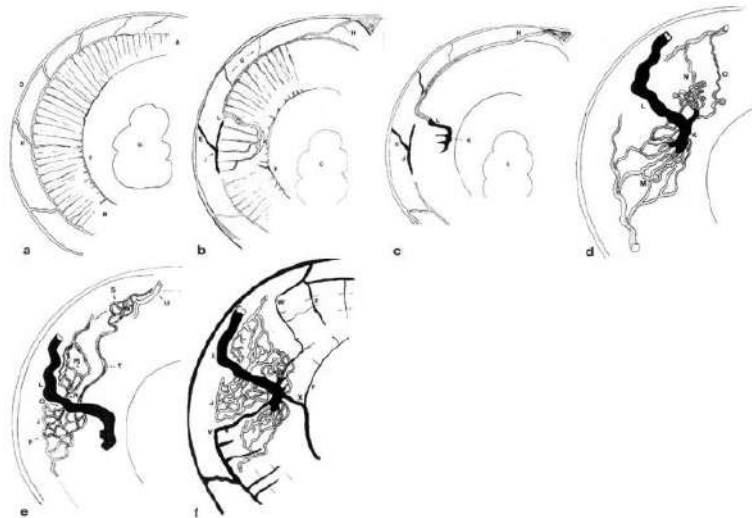


Figura 28. Base embriológica de alguns aspectos das fístulas vasculares cerebrais e malformações  
Fonte: MULLAN, S. et al. (2011)

Desenhos esquemáticos que descrevem o desenvolvimento da malformação arteriovenosa (MAV):

a) O manto cortical (A) é vascularizado a partir da superfície pial por um crescimento de células vasogênicas que canalizam e atingem a superfície epêndimal. Mais tarde ocorre uma fenda (B) nesta penetração venosa perto do epêndima, resultando numa grande drenagem para a superfície e uma pequena drenagem para um subependimal recém-formado plexo venoso. O plexo coróide é indicado por C; o plexo dural venoso por D. Veias múltiplas subaracnoidais (E) ligam a rede de pial com o plexo dural. A rede venosa subependimal é indicada por F.

b) Ocorreu uma falha no processo de oclusão normalmente compensado da veia superficial.

c) No antecedente da MAV: Nota-se que o aglomerado de estrelas (K) para além de uma veia de superfície (E) e a rede de pial (J) têm trombos.

d) O aglomerado estrelado trombosado fistuliza à medida que o seu coágulo é absorvido. Veias arteriais "dedicadas" crescem dentro. A trombose no aglomerado estelar (K) atraiu uma trela de vasos "dedicados" ou primitivos (M).

Desenvolveram-se para servir a MVA e não servem tecido cerebral normal. N indica um recipiente igualmente "dedicado" com um emaranhado ou rede tortuosa antes de entrar no

aglomerado de estrelas (K). Isso indica um recipiente que entrou nele sem interrupção. Qualquer uma destas vazões de alto fluxo pode apresentar posteriores provas de tortuosidade ou formação aneurismática.

e) São recrutadas redes "funcionais". As redes vasculares (P e P1) podem ser funcionais para o córtex adjacente. Foram recrutados para a MAV depois de já terem sido desenvolvidos, ou parcialmente desenvolvidos, para servir o tecido cerebral normal. A rede (P) que corresponde à área J pode ter uma drenagem natural deficiente. "S" indica uma área hiperêmica do córtex que foi explorada pelo vaso T. Tem uma ampla drenagem alternativa no vaso U.

f) A drenagem é feita através da veia fistulizada e através de veias funcionais recrutadas adicionalmente. Quatro veias de drenagem são retratadas: L é "dedicado"; V se junta a uma rede cortical "funcional"; W se preenche e aumenta se os outros forem ocluídos; e X drena para a saída venosa profunda.

### 3.6 DIFERENÇA TECIDUAL DA MAV

A parte mais compacta (nidus) de uma malformação arteriovenosa (MAV) pode ser comparada a um novelo frouxo, onde vasos de diferentes calibres e espessuras transitam e se entrecruzam em múltiplas direções, envolvidos por tecido nervoso glial e tecido fibroso. O sangue entra por artérias alimentadoras (feeders), que podem ser ramos de qualquer grande artéria cerebral, e, sai por volumosas veias que se dirigem a um ou mais seios da dura-máter.

Notoriamente, os vasos constituintes da MAV estão separados por quantidades variáveis de tecido gliótico (neuroectodérmico) e fibroso (mesodérmico). Ambos são parte de reação cicatricial aos frequentes pequenos sangramentos da MAV, que também levam a deposição de hemossiderina. Outro mecanismo importante de lesão é o chamado steal (ou roubo). A MAV provoca um curto-circuito entre o lado arterial e o venoso, e o sangue, por passar pela região muito rapidamente, não oxigena adequadamente os tecidos, que sofrem isquemia e necrose, ocasionando em gliose, pelos astrócitos, e/ou fibrose, pelos fibroblastos. Nas áreas mais lesadas, até os astrócitos desaparecem, restando apenas capilares e delicadas traves de tecido fibroso com fibras colágenas e reticulínicas. Estes elementos por serem de linhagem mesenquimal, de metabolismo mais baixo e mais resistentes à anóxia permanecem nas devidas áreas lesadas.

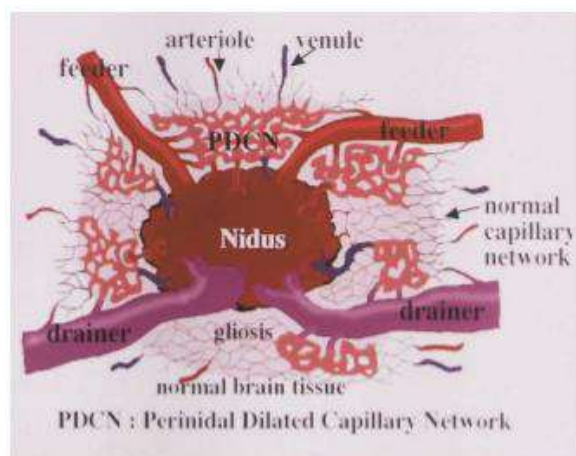


Figura 29. Diagrama do Nidus

Fonte: SATO (2019)

Algumas artérias mostram ruptura da lâmina elástica interna da artéria, destacada pelo elástico ou Verhoeff-van Gieson, Figura 30B, e uma transição para a indeterminação morfológica com canais que se assemelham a veias hipertensivas, presumivelmente representando sítios de manobras. Na fase inicial, as veias mostram hipertrofia da sua camada muscular, mas mais tarde

o músculo liso é substituído pelo colágeno, resultando em vasos mais finos, fibróticos e inelásticos. A fibrose nas camadas íntima e adventícia das veias é comum. Um pequeno vaso é um componente de grau variável que está presente na maioria das MAVs e é onde reside o componente proliferativo Figura 30C. A razão dessa proliferação é desconhecida. No entanto, foi feita a hipótese de ser uma consequência de um abundante fluxo sanguíneo, ou, em alternativa, podem ser intrínsecos à própria gênese da MAV. Estão presentes vários padrões microvasculares sobrepostos, os vasos mais comuns são dispersos, redondos e pequenos, medindo aproximadamente 20 a 50  $\mu$ m em diâmetro, com paredes fibrosas espessas contendo uma ou mais camadas de células musculares lisas e, por vezes, fibras elásticas escassas. Ademais, também podem ocorrer a existência de outros pequenos vasos com granuloma-pigogénica, de aspecto infantil, semelhantes à hemangiomas (células endoteliais que são negativas para GLUT1), e padrões pseudo-kaposiformes.

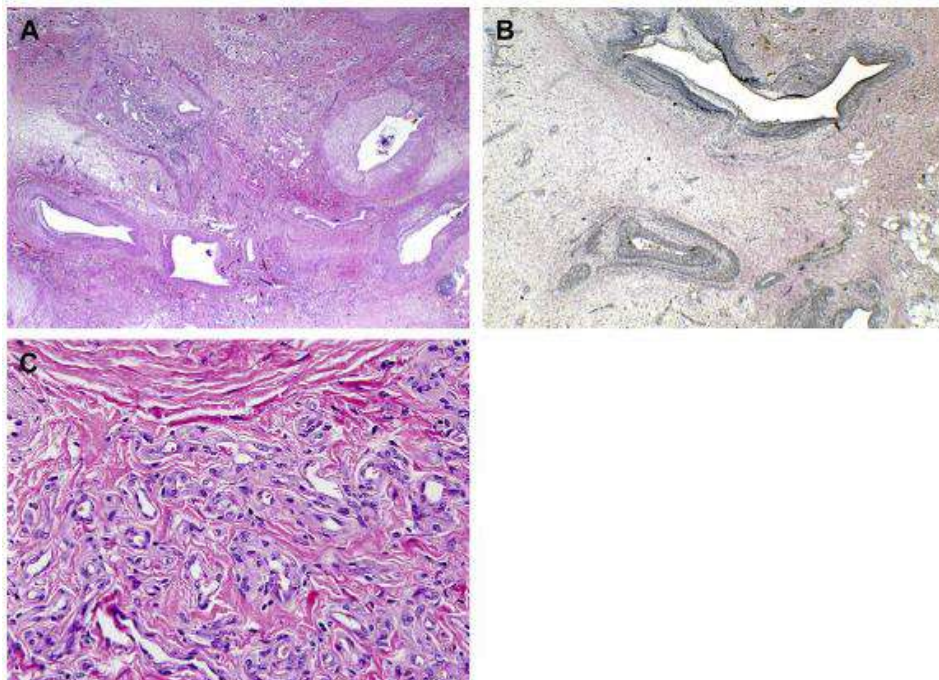


Figura 30. Histopatologia das Anomalias Vasculares  
Fonte: Gupta, A. e Kozakewich, H. (2011)

Descrição da figura:

- A) A MAV mostra artérias e veias malformadas (hematoxilina-eosina, ampliação original x20).
- B) MAV com Verhoeff-van Gieson que realça a lâmina elástica interna perturbada em artérias com transição para elástico de tipo indeterminado padrão (recipiente superior; mancha especial VVG, ampliação original x4).
- C) Pequeno vaso (componente proliferativo) em que a MAV tem focos de pequenos canais com endotélio gordo e pericíticos (hematoxilina-eosina, ampliação original de x400).

## 4 SIMULAÇÕES QUE UTILIZAM INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A inteligência artificial (IA) caracteriza-se por armazenar conhecimentos, aplicá-los na solução de problemas e aprender com os resultados. A tendência na medicina é utilizar a IA no auxílio de diagnósticos, porém ainda existem entraves no uso rotineiro dessa técnica, como ausência de informações suficientes informatizadas, algumas interfaces não amigáveis para a rotina médica, necessidade de tomada de decisão rápida frente ao tempo gasto em fornecer informações do paciente.

Como a IA é uma área ampla com diversas técnicas (exemplo: lógica Fuzzy, redes Bayesianas, redes neurais artificiais), o estudo pressupõe em selecionar qual técnica mais indicada. O uso de IA decorre da dificuldade de criar um algoritmo que funcione em qualquer malformação arteriovenosa, já que se trata de vasos extraordinários que diferem de paciente para paciente. Os dados levantados da morfologia e do fluxo sanguíneo de cada MAV faria com que o sistema especialista, no caso o simulador, determinasse, junto com a análise estrutural e busca por caminhos, a melhor estratégia terapêutica para cada paciente.

### 4.1 ANÁLISE ESTRUTURAL E BUSCA POR CAMINHOS

Para que os nanorobôs possam ser introduzidos no organismo humano, sejam capazes de encontrar a MAV e fazer a embolização é necessária uma análise da estrutura destas malformações para que se possa estudar os possíveis caminhos que serão utilizados. Inicialmente deve desenvolver um programa capaz de extrair uma estrutura em grafos dos dados da angioressonância magnética. O grafo é uma representação gráfica que possui pares ordenados representados por  $G=(V, E)$ , sendo V os vértices e E as arestas ou arcos, o mesmo nos permite calcular o custo do caminho e indicar a melhor rota para a embolização, ou seja o caminho de custo mínimo (sequência de ligações, do nó inicial até o nó final, com custo total mínimo).

A busca de caminho em grafos depende de algoritmos que avaliem constantemente o custo, além de estabelecer uma medição de desempenho dessa busca, o que impede visitas duplicadas. Devido a grande complexidade do ambiente, um grande número de vértices, selecionamos o algoritmo A\*, pois analisa apenas os nós vizinhos ao atual, além de ser otimamente eficiente para qualquer heurística (estimativa de custo de caminho do nó n até o objetivo e avaliação do próprio nó n como solução).

### 4.2 NANO MATERIAIS

Para que as nanopartículas (NPs) possam acessar o compartimento do sistema nervoso central (SNC) deverão ser analisados mecanismos possíveis para que a carga possa permear a barreira hematoencefálica (BHE) avaliando e comparando vantagens. A BHE é formada por um conjunto de células endoteliais com junções mais apertadas que o comum, garantindo uma alta seletividade entre a troca de substâncias entre sistemas periféricos e o SNC, permitindo a troca de Oxigênio, Dióxido de Carbono e moléculas lipossolúveis menores (ROJAS et al. 2011).

Segundo Gomes (2016) além de diferentes métodos de inibição das funções das células (efeito tensoativo, abertura das junções de oclusão das células endoteliais, inibir sistema de efluxo transmembranar, entre outros), modificar a superfície das NPs se mostra uma opção viável para que a carga possa ser transportada por vias específicas. Para o uso frequente de métodos inibidores deverão ser considerados aspectos que possam ou não classificar os mesmos como induções de efeito tóxico, permitindo refletir sobre parâmetros da quantidade de carga e alimentação dos nanorobôs para que possam durar o suficiente sem aplicações repetitivas.

### 4.3 NANO MOTORES

Para que o nanorobô se movimente e chegue com exatidão ao local correto será necessária a utilização de um motor. Existem algumas possibilidades de locomoção como por exemplo, a



utilização de proteínas, que são máquinas moleculares, naturais ou artificiais, encontrados em diversos formatos.

Os motores mais promissores naturais são o F1F0 ATPASE e a dineína, cuja primeira forma um rotor e a outra é responsável pelos movimentos dos flagelos e cílios (RIBEIRO; KOPP; ARAÚJO-MOREIRA, 2011). Os artificiais promissores são rotores NEMS nanomotor e rotores moleculares, esse tipo de motor será possível controlar a direção que o nanorobô irá e com baixo consumo de energia (KIM et al. 2011; URL et al. 2019).

Há opção de não utilizar motor, os nanorobôs constituídos de nanotubos de carbono possuem propriedades eletromagnéticas, sendo possível criar um campo magnético fora do corpo humano e com ele induzir movimentos, assim, conseguir propulsão para "nadar" na corrente sanguínea, além de conseguir direcionar o nanorobô até o local desejado e como não possui motor, há mais espaço para o material embolizante para a entrega (JANG et al. 2015).

#### **4.3.1 Alimentação**

O sistema de alimentação dos nanorobôs afetará diretamente o tempo de sua atuação e precisará ser adequado ao método escolhido para sua aplicação funcional dentro do Sistema Nervoso Central de acordo com demandas variáveis de energia. Tem-se como opções viáveis ao projeto o uso de eletrodos que utilizem de eletrólitos no meio, o uso da energia disponível na temperatura do meio com condutores, reciclo de reações bioquímicas, acoplamento de células fotovoltaicas adaptadas para infravermelho, entre outros. Além disso, os motores naturais utilizam a hidrólise do ATP como fonte de energia, já os artificiais necessitam de uma outra fonte de energia como as citadas acima.

## 5 BIOFÍSICA DOS FLUIDOS

Um dos riscos da MAV é a hemorragia porque o emaranhado de vasos arteriais e venosos se desenvolve por causa do alto fluxo, o que provoca alterações morfológicas e eventuais rupturas. A análise tradicional do fluxo sanguíneo é feita por cateteres que não alcançam os menores vasos e torna as decisões de embolização menos eficazes. Compreender como idealizar o sangue de forma a obter previsões razoáveis de comportamento futuro do sistema, através de um modelo matemático, faz com que as singularidades de cada MAV sejam mais fáceis de contornar no planejamento do tratamento.

Reologia é o ramo da mecânica que estuda as deformações e o fluxo da matéria, assim como o comportamento dos materiais ante seus limites de resistência à deformação. Os materiais podem ser classificados segundo suas características como a taxa de deformação e tensão de cisalhamento. Classificação reológica:

- Newtoniano: apresentam viscosidade constante, obedecem às Leis de Newton
- Não newtoniano: relação entre taxa de deformação e tensão, cisalhamento não é constante.

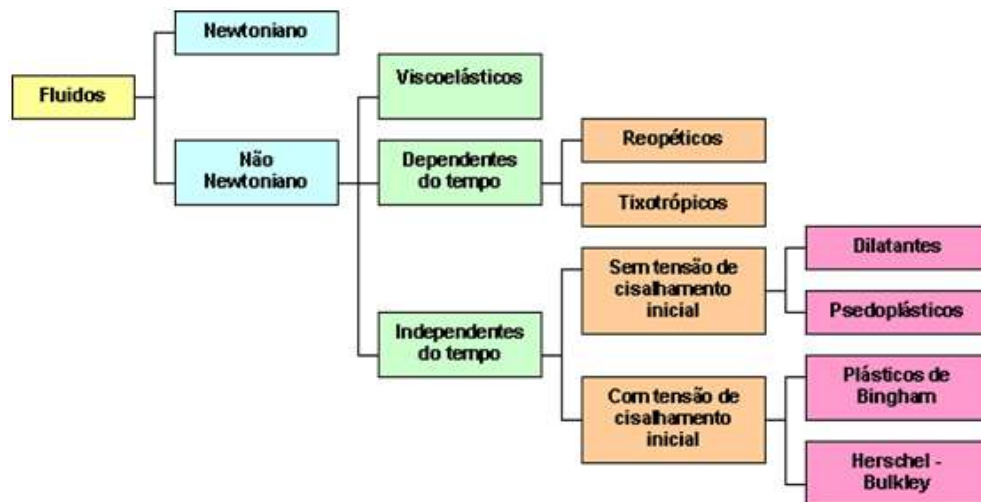


Figura 31. Classificação dos Fluidos segundo seu comportamento reológico

Fonte: [http://www.setor1.com.br/analises/reologia/cla\\_ssi.htm](http://www.setor1.com.br/analises/reologia/cla_ssi.htm)

Na reologia, avalia-se como esse fluido se comporta nos micros vasos, quais deformações sofre e como o fluxo provoca alterações morfológicas. A exemplo, a pressão sanguínea não deforma o fluido, sangue, mas deforma a artéria, assim os efeitos da embolização parcial e as doenças comorbantes podem alterar as características reológicas do sangue. Em alguns casos, pode-se idealizar o sangue como um fluido newtoniano, apesar de ser um fluido não newtoniano complexo (com características de fluido Bingham, pseudoplásticos e emulsões concentradas). O cálculo do movimento depende do comportamento das células presentes que alteram a viscosidade, em especial do comportamento dos glóbulos vermelhos (FEIJÓ,2007).

Um comportamento importante que ocorre nos micro vasos, efeito Rouleaux (empilhamento) estudado por Secomb e Gross (1983), em que as células se deformam e se dispõem em filas, esse fenômeno ocorre por alteração nas cargas ao redor das hemácias, anulação do “Fator Zeta” (geralmente cargas negativas, repulsão entre as células).

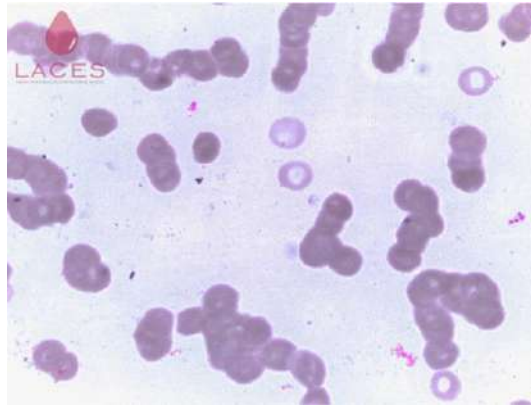


Figura 32. Rouleaux eritrocitário, anulação do “Fator Zeta”

Fonte: <https://laces.icb.ufg.br/p/20104-alteracoes-patologicas-serie-vermelha-sangue-periferico>

Em vasos de diâmetro da ordem de  $100\mu\text{m}$ , o sangue pode ser tratado como um fluido contínuo equivalente (PAPEL e JOHNSON, 2005) e as modelagens apresentam o efeito Fahreaus-Lindquist (OLIVEIRA; CARVALHO, 2006), em que a viscosidade aparente reduz de acordo com a redução do raio do micro vaso, mas em vasos de menor diâmetro, como os capilares, o efeito é inverso. Outro comportamento importante associado ao efeito Fahreaus-Lindquist, é a formação de uma camada livre de espessura estimada em  $2,75\mu\text{m}$  (CARVALHO, 2005), entre a parede dos vasos e as partículas do sangue, ocupada por plasma, o que caracteriza as paredes como não escorregadias (velocidade próxima de zero).

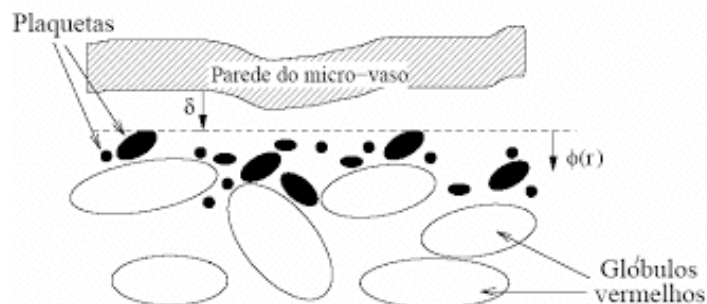


Figura 33. Camada livre próxima da parede de microvasos

Fonte: Oliveira, T. T. e Carvalho, J. A. A.; 2006

Um fluido pode apresentar dois tipos de escoamento: laminar e turbulento. Idealmente, o sangue apresenta fluxo laminar, quando flui em linhas de fluxo com camadas de mesma distância das paredes (KAUFMANN, 1963). Porém, algumas situações podem criar turbulência, como aumento considerável da velocidade, ocorre em patologias devido a diminuição do calibre ou estenose valvular (LIMA, 2005). A figura 34 apresenta situações de turbulência na circulação: a) alargamento súbito b) estreitamento súbito c) bifurcação d) estenose

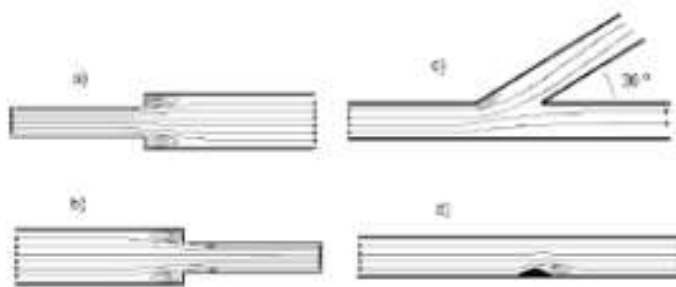


Figura 34. Situações de turbulência na circulação

Fonte: LIMA, (2005)

Para determinar se o escoamento é laminar ou turbulento, utiliza-se o número de Reynolds, um valor adimensional que limita os tipos de escoamento, para calcular a velocidade crítica em que é laminar. No Sistema Internacional (SI), em condutores retilíneos, o número de Reynolds é 2000, já no Sistema centímetro-grama-segundo é 1000. A partir da velocidade crítica, sabemos que o fluxo é laminar quando a velocidade do fluido fica abaixo da crítica, e turbulento, quando acima. Abaixo, a equação da velocidade crítica ( $V_c$ ), onde  $\rho$  é a densidade do fluido,  $\eta$  é a viscosidade do fluido,  $D$  é o diâmetro do condutor e  $Re$  é o número de Reynolds.

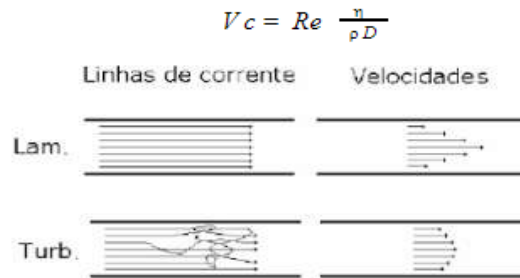


Figura 35. Linhas de corrente e velocidades para os escoamentos laminar e turbulento  
Fonte: LIMA, (2005)

## 6 VISUALIZAÇÃO 3D DA ESTRUTURA DA MAV

Ao longo do tempo as pesquisas em computação gráfica e processamento de imagens tem desenvolvido artifícios de visualização e análise de imagens radiológicas que permitem a elaboração de novas metodologias para modernizar e aperfeiçoar o diagnóstico de doenças (BANKMAN 2009). A visualização, análise e manipulação dessas imagens tanto bidimensionais quanto às representações tridimensionais de tecidos, órgãos, ou estruturas do corpo do paciente pela equipe médica é permitida através destes artifícios (SURI et al. 2002). A MAV é uma patologia que acomete os vasos e artérias, tão logo vários exames por imagens são realizados para seu diagnóstico em especial a angiografia e/ou angioressonância que tem por finalidade gerar uma imagem dos vasos e artérias do local desejado, este projeto visa foco nas aplicações em angioressonância magnética cerebral 3D TOF com contraste.

A Angio-RM é capaz de criar imagens anatômicas através do uso de pulsos de radiofrequência (RF) de excitação e de refocagem. A movimentação de fluxo sanguíneo por meio dos efeitos TOF (time of flight) e fluxo de prótons gera contraste vascular em um scan e consequentemente, a imagem angiográfica (MANAÇAS, R; CERQUEIRA, L, 1993). A angiografia por RM tridimensional de contraste de fase com um ajuste adequado para a codificação da velocidade tem sido largamente utilizada na avaliação de MAVs cerebrais. Essa técnica pode fornecer informações anatômicas, bem como detalhes sobre a direção e a velocidade do fluxo. Outros métodos usados para avaliar MAVs incluem efetivamente a técnica de contraste de fase 2D com codificações de velocidade variável e uma técnica TOF 3D com ou sem aquisição de laje fina sobreposta (TSUCHIYA, K. et al. 2000). A Angio-RM cerebral 3D TOF gera um volume de dados (imagem tridimensional) que pode ser tratado com metodologias de processamento de imagens e computação gráfica a fim de extrair informações e gerar modelos tridimensionais.

Nesta pesquisa a reconstrução 3D da Angioressonância Magnética Cerebral de um estudo de caso da MAV será desenvolvida em Python, uma linguagem de programação de alto nível, interpretada, orientada a objeto e de tipagem dinâmica e forte, tendo interpretadores em diferentes plataformas. Por fim, a linguagem Python oferece pleno suporte para o desenvolvimento de classes para processamento/visualização de imagens em função das bibliotecas disponíveis para estas áreas (LEITE, D. A. T. Q; GIRALDI, G. A.; LIRA, P. H. M. LIRA; KNEIPP, R. E. 2011). Para visualizar os dados da imagem de forma eficiente será aplicado Maching Cubes, um algoritmo comumente usado na geração de isosuperfícies em imagens 3D (LORENSEN AND CLINE 1987).

O Maching Cubes é um algoritmo iterativo simples que recebe um conjunto de dados volumétricos e assume a construção de cubos imaginários, onde a isosuperfícies será construída. Os cubos são classificados pelos vértices (voxels) e arestas, o algoritmo assume formar aproximações de faces planas que podem melhor representar a isosuperfícies através de um campo escalar tridimensional. Dado os voxels definir se as faces planares passam ou não pelo cubo dizendo se os voxels são todos 1, o cubo ficará dentro da face planar, ou são 0s significando que o cubo está fora.

O principal objetivo do algoritmo é calcular os pontos de interseção e normais das superfícies planares nos casos em que alguns voxels são 1, outros são 0 e como existem 8 voxels no cubo que podem tomar ambos valores, tem-se  $2^8 = 256$  combinações possíveis necessitando derivar uma combinação consistente de faces para cada solução de forma que conecte as faces dos cubos adjacentes corretamente. A posição que corta as arestas é calculada usando interpolação linear. Abaixo uma descrição visual do algoritmo. Considere a imagem 2D que se quer transformar em 3D.

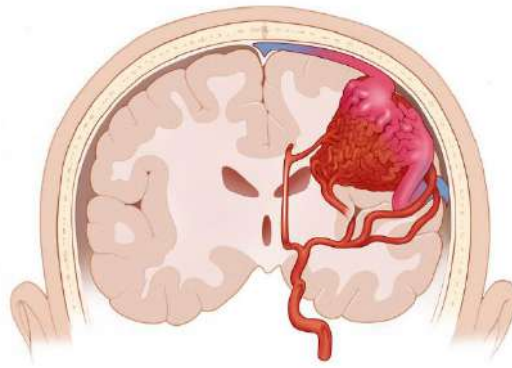


Figura 36. Imagem 2D

É necessário dividi-la em polígonos (dividida na imagem abaixo em quadrados) que no caso do Maching Cubes a área é segmentada em cubos. A entrada de dados é a representação voxelizada, que neste caso é ponto preto delimitando a MAV que é a imagem de interesse.

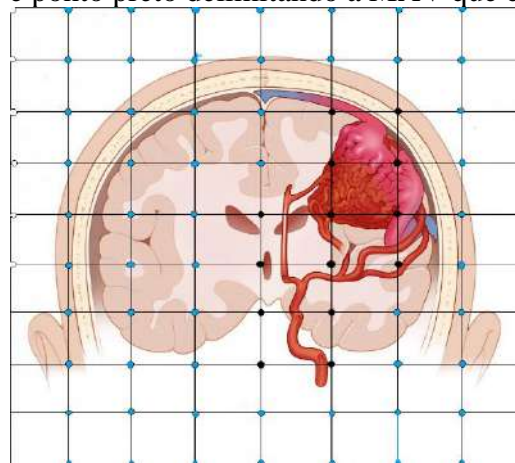


Figura 37. Área segmentada em cubos

Para quadrados com vértices pretos ou azuis nenhum limite deve passar por ele, para outros casos no qual o algoritmo Maching Cubes define a passagem do polígono. Nesse caso, passa a ter 4 vértices e possui 16 casos diferentes de passagem.

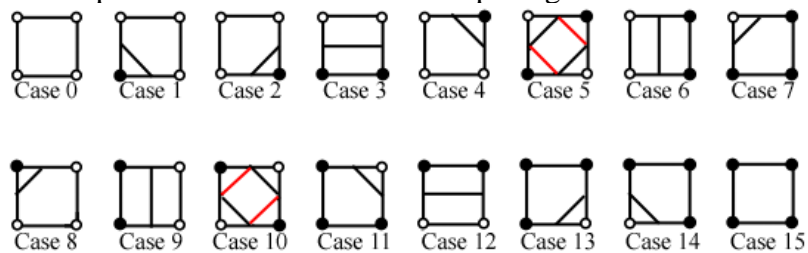


Figura 38. Casos em vértices

Assim, são delimitados os pontos de interseção na imagem:

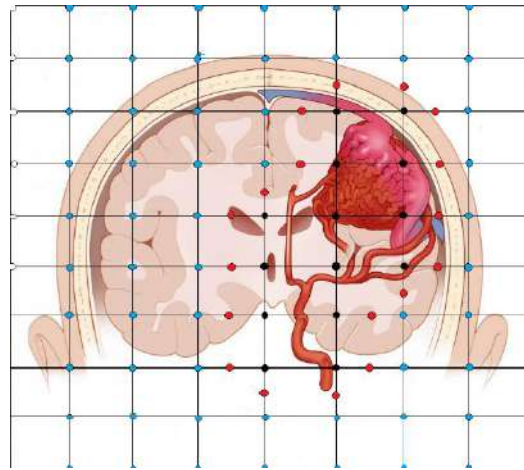


Figura 39. Pontos de interseção

Conforme calculado pelo algoritmo, os pontos vermelhos são os pontos de interseção que a partir de então pode-se criar uma representação de malha.

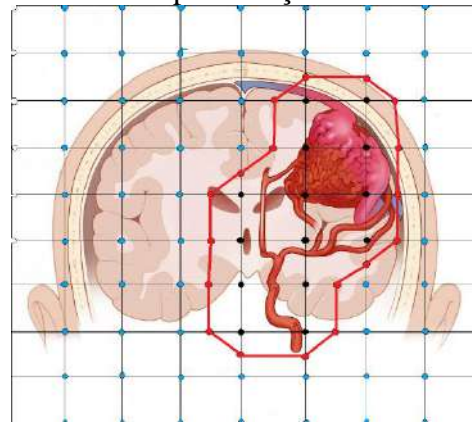


Figura 40. Representação de malha

Apesar de ter uma boa representação, os limites da malha não são tão precisos. Para aumentar a precisão se tem dois métodos. Diminuir a área dos quadrados (aumenta o número de quadrados), o que leva um aumento de custo computacional e que não é válido na maioria das vezes. Melhor estratégia de interpolação: Marcar o ponto médio das arestas como pontos de interseção ou conforme o fornecido pelo algoritmo original, marcar os pontos de interseção por uma função linear.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa tem o objetivo de unir dados e informações sobre elementos que descrevem o campo teórico que envolve questões de Nanotecnologia e Neurociência Computacional no campo das malformações arteriovenosas cerebrais (MAV). A amplitude e complexidade trazida nesta pesquisa expõe a necessidade de compor espaços de reflexão que articulam a transversalidade de áreas como a computação, nanotecnologia, medicina e neurociência, além da combinação de tecnologias que inferem na condição de pacientes com MAV e suas singularidades reais. A investigação resultante deste relatório, servirá para elaboração de um plano de ações que instrumentalizam o objetivo inicial, propor uma alternativa para a embolização da MAV, considerando aplicações que envolvam nanopartículas autoguiadas.

Todas as informações coletadas durante esta pesquisa são consideradas oportunidades de criar, melhorar e monitorar ações e processos que servem como apoio a tomada de decisão do planejamento a fim de obter um modelo computacional que possibilite impedir a ramificação crescente de vasos extraordinários no sistema vascular cerebral saudável estagnando a perda progressiva de funções neurológicas causadas pela ausência de fornecimento de sangue causada pela MAV.



## REFERÊNCIAS

- ABDULRAUF, S. I.; MALIK, G. M.; AWAD, I. A. Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 44, n. 2, p. 280-288, 1999.
- AL-SHAHI, R.; WARLOW, C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. **Brain**, Oxford, v. 124, p. 1900-1926, 2001.
- ALLAN, S. M.; ROTHWELL, N. J. Cytokines and acute neurodegeneration. **Nature Review Neuroscience**, [S. l.], v. 2, n. 10, p. 734-744, 2001.
- AMIN-HANJANI, S. A. Results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation. **Stroke**, Dallas, v. 45, n. 5, p. 1539-1540, 2014.
- Anatomia online. Artérias Cabeça e Pescoço - Artérias CP.** Ed. Codificare, 2018. Disponível em: Acesso em: 2 abr. 2020.
- Applet para cálculo do Diagrama de Voronoi/Triangulação de Delaunay.** Disponível em: <https://www.cs.cornell.edu/home/chew/Delaunay.html>. Acesso em: 2 abr. 2020.
- ARAÚJO, K. P. C.; HERNANDEZ-BLAZQUEZ, F. J. Anatomia microvascular do estômago canino e lesão gástrica provocada por antiinflamatórios não esteróides. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 44, p. 14-18, 2007.
- BACILA, M. **Bioquímica veterinária.** 2. ed. São Paulo: Robe, 2003. p. 341-343.
- BARROW, **American Association of Neurological Surgeons**, p.169-78, 1990.
- BERKMAN, R. A. et al. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 91, n. 1, p. 153-159, 1993.
- BERTALANFFY, H. et al. Microsurgery of deep-seated cavernous angiomas: report of 26 cases. **Acta Neurochirurgia**, Wien, v. 108, p. 91-99, 1991.
- BERTALANFFY, H. et al. Indications for surgery and prognosis in patients with cerebral cavernous angiomas. **Neurologia Medico-Chirurgica**, Tokyo, v. 32, n. 9, p. 659-666, 1992.
- BENDOK, B. R. et al. Advances and innovations in brain arteriovenous malformation surgery. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 74 (Suppl 1), p. S60-S73, 2014.
- BHATTACHARYA, J. J. et al. Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndromes (CAMS). A new concept and a new classification. **Interventional Neuroradiology**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 5-17, 2001.

BICER, A. et al. Expressions of angiogenesis associated matrix metalloproteinases and extracellular matrix proteins in cerebral vascular malformations. **Journal of Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 232-236, 2010.

BICKNELL, J. M. Familial cavernous angioma of the brain stem dominantly inherited in Hispanics. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 24, n. 1, p. 102-105, 1989.

BOIE, Y. Molecular cloning and characterization of the four rat prostaglandin E2 prostanoid receptor subtypes. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 340, n. 2-3, p. 227-241, 1997.

BOSETTI, F.; LANGENBACH, R.; WEERASINGHE, G. R. Prostaglandin E2 and microsomal prostaglandin E synthase-2 expression are decreased in the cyclooxygenase-2 deficient mouse brain despite compensatory induction of cyclooxygenase-1 and Ca<sup>2+</sup>-dependent phospholipase A2. **Journal of Neurochemistry**, New York, v. 91, n. 6, p. 1389-1397, 2004.

BREIER, G. et al. Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. **Development**, [S. l.], v. 114, n. 2, p. 521-532, 1992.

BROWN, L. F. et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 143, n. 5, p. 1255-1262, 1993.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S; RIO-SANTOS, F. R. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 3, p. 448-464, 2004.

CARVALHO, H. F.; PIMENTEL, S. M. R. **A célula**. 4. ed. Barueri, SP : Manole, 2019.

CARVALHO, J. A. A. e CUNHA, F. R., 2005, The effect of a cell-depleted layer near the wall on the blood flow. Proceedings of COBEM 2005.

CARVALHO, J. A. A. de; OLIVEIRA, T. T. de. Mecânica dos fluidos aplicada a escoamento do sangue na microcirculação. In: SIMPÓSIO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA, 16., 2006, Uberlândia. **Anais [...]**. [S. l.: s. n.], 2006.

CATTORETTI, G. et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. **The Journal of Pathology**, Chichester, v. 168, n. 4, p. 357-363, 1992.

CHAMPE, P.C. **Bioquímica ilustrada**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1996. p. 191- 192.

CHEN, G. et al. Macrophage migration inhibitory factor reduces apoptosis in cerebral arteriovenous malformations. **Neuroscience Letters**, Limerick, v. 508, n. 2, p. 84-88, 2012.

CHEN, W.; YOUNG, W. L.; SU, H. Induction of brain arteriovenous malformation in the adult mouse. In: MILNER, R. (Ed.). **Cerebral Angiogenesis**. New York: Humana Press, 2014. p. 309-316.

CHEN, Y. et al. Soluble endoglin modulates aberrant cerebral vascular remodeling. **Annals of Neurology**, Boston, v. 66, n. 1, p. 19-27, 2009.

CONSOLI, A. et al. Endovascular treatment of deep hemorrhagic brain arteriovenous malformations with transvenous onyx embolization. **American Journal of Neuroradiology**, [S. l.], v. 34, n. 9, p. 1805-1811, 2013.

CRAWFORD, P. M. et al. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 49, n. 1, p. 1-10, 1986.

CROWLEY, R. W; et al. Endovascular advances for brain arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 74, n. Suppl 1, p. S74-S82, 2014.

CUDABACK, E. et al. Therapeutic implications of the prostaglandin pathway in Alzheimer's disease. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 88, n. 4, p. 565-572, 2014.

DETWILER, P. W. et al. De novo formation of a central nervous system cavernous malformation: implications for predicting risk of hemorrhage. Case report and review of the literature. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 87, n. 4, p. 629-632, 1997.

DETWILER, P. W. et al. Radiation-induced cavernous malformation. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 89, n. 1, p. 167-169, 1998.

DEVADOS, S.; O'ROURKE, J. **Discrete and computational geometry**. Princeton: Princeton University Press, 2011

DIAS GONZÁLEZ, F. H.; SILVA, S. C. da. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2006. cap. 4, p. 138-139.

LIMA, P. J. J. **Biofísica médica**. 2. ed. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2005.

FEIJÓ, V. **Modelagem do fluxo sanguíneo na aorta abdominal utilizando interação fluido-estrutural**. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Faculdade de Engenharia, Universidade Estadual Paulista, Ilha Solteira, 2007.

FERNANDES, C. A. C.; FIGUEIREDO, A. C. S. de. Avanços na utilização de prostaglandinas na reprodução de bovinos. **Revista Brasileira Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 31, n. 3, p. 406-414, 2007.

FERREIRA, R. et al. MicroRNA-18a improves human cerebral arteriovenous malformation endothelial cell function. **Stroke**, Dallas, v. 45, n. 1, p. 293-297, 2014.

FORTUNE, S. A sweepline algorithm for Voronoi diagrams. **Algorithmica**, New York, v. 2, n. 1-4, p. 153-174, 1987.

- FRENZEL, T. et al. Feasibility of minocycline and doxycycline use as potential vasculostatic therapy for brain vascular malformations: pilot study of adverse events and tolerance. **Cerebrovascular Diseases**, Basel, v. 25, n. 1-2, p. 157-163, 2008.
- GAO, P.; ZHANG, H.; LING, F. Angiogenic and inflammatory factor expressions in cutaneomeningospinal angiomas (Cobb's syndrome): case report. **Acta Neurochirurgica**, Wien, v. 153, n. 8, p. 1657-1661, 2011.
- GOMES, A. F. M. **Nanopartículas lipídicas como transportadores de fármacos para o sistema nervoso central**. 2016. Disponível em: [https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/40815/1/M\\_Andreia%20Gomes.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/40815/1/M_Andreia%20Gomes.pdf) . Acesso em: 13 nov. 2016.
- GRAF, C. J.; PERRET, G. E.; TORNER, J. C. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 58, n. 3, p. 331-337, 1983.
- GROSS, B. A.; DU, R. Diagnosis and treatment of vascular malformations of the brain. **Current Treatment Options in Neurology**, Philadelphia, v. 16, n. 1, p. 279, 2014.
- HAFEZ, E.S.E.; HAFEZ, E. **Reprodução animal**. 7. ed. São Paulo: Manole, 2004. p. 44-45.
- HASHIMOTO, T. et al. Gene microarray analysis of human brain arteriovenous malformations. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 54, n. 2, p. 410-425, 2004.
- HASHIMOTO, T. et al. Suppression of MMP-9 by doxycycline in brain arteriovenous malformations. **BMC Neurology**, [S. l.], v. 5, n. 1, 2005.
- HAYKIN, S. Introdução. In: **Redes neurais: princípios e práticas**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2008.
- HILÁRIO, M. O. T.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 82, n. 5, 2006.
- HUAI, C. et al. Allelic variation of the MMP3 promoter affects transcription activity through the transcription factor C-MYB in human brain arteriovenous malformations. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 8, n. 3, 2013.
- ITOYAMA, Y. et al. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 71, n. 6, p. 805-809, 1989.
- IVANOV, A. Y. et al. Evidence of active regulation of cerebral venous tone in individuals undergoing embolization of brain arteriovenous malformations. **Journal of Applied Physiology**, [S. l.], v. 115, n. 11, p. 1666-1671, 2013.
- JANE, J. A. et al. The natural history of aneurysms and arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 62, n. 3, p. 321-323, 1985.

KAUFMANN, W. E. COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 93 n. 6, p. 2317-2321, 1996.

KAUFMANN, W. **Fluid mechanics**. New York McGraw-Hill, 1963.

KIM H. et al. Brain arteriovenous malformation biology relevant to hemorrhage and implication for therapeutic development. **Stroke**, Dallas, v. 40, n. 3 Suppl, p. S95-S97, 2009.

KIM, H. et al. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to-injury paradigm. **Acta Neurochirurgia. Supplementum**, Wien, v. 111, p. 83-92, 2011.

KRIVOSHAPKIN, A. L.; MELIDY, E. G. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformation management: a Siberian experience. **Neurosurgical Review**, Belin, v. 28, n. 2, p. 124-130, 2005.

KREMER, G. M. **Uma Introdução à Equação de Boltzmann**. São Paulo: EdUSP, 2005.

KUMMER C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 52, n.4, p. 498-512, 2002.

LAMANO-CARVALHO, T. L. Efeito dos anti-inflamatórios não esteroidais convencionais e seletivos para COX-2 sobre o reparo ósseo. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 166-168, 2007.

LEBLANC, G. G. et al. Biology of vascular malformations of the brain. **Stroke**, Dallas, v. 40, n. 12, p. e694-e702, 2009.

LEE, C. Z. et al. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage. **Stroke**, Dallas, v. 38, n. 9, p. 2563- 2568, 2007.

LEE, C. Z. et al. Dose-response effect of tetracyclines on cerebral matrix metalloproteinase-9 after vascular endothelial growth factor hyperstimulation. **Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism**, Hagerstown, v. 26, n. 9, p. 1157-1164, 2006.

LEE, C. Z.; YOUNG, W. L. Management of brain arteriovenous malformations. **Current Opinion in Anaesthesiology**, London, v. 18, n. 5, p. 484-489, 2005.

LIU, S. et al. Molecular responses of brain endothelial cells to radiation in a mouse model. **Journal of Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 19, n. 8, p.1154-1158, 2012.

MACHWATE, M. et al. Prostaglandin receptor EP(4) mediates the bone anabolic effects of PGE(2). **Molecular Pharmacology**, New York, v. 60 n. 1, p. 36-41, 2001.

MAJOR, O. et al. Effect of a single high-dose gamma irradiation on cultured cells in human cerebral arteriovenous malformation. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 97, n. 5 Suppl, p. 459-463, 2002.

- MANGIA, L. H. R.; FERRAZ, H. C.; PINTO, J. C. Encapsulamento de rivastigmina em nanopartículas poliméricas para tratamento de Alzheimer. *In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA*, 22., 2018, São Paulo. **Anais [...]**. [S. l.: s. n.], 2018.
- MAST, H. et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. **The Lancet**, London, v. 350, n. 9084, p. 1065-1068, 1997.
- MERRILL, M. J.; OLDFIELD, E. H. A reassessment of vascular endothelial growth factor in central nervous system pathology. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 103, n. 5, p. 853-868, 2005.
- MIKHAK, B. et al. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) gene polymorphisms and risk of brain arteriovenous malformations. **Cerebrovascular Disease**, Basel, v. 31, n. 4, p. 338-345, 2011.
- MOFTAKHAR, P. et al. A Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. **Neurosurgical Focus**, [S. l.], v. 26, n. 5, p. E10, 2009.
- MOFTAKHAR, P. et al. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. **Neurosurgical Focus**, [S. l.], v. 26, n. 5, p. E11, 2009.
- MONTENEGRO, A. **Geometria Computacional**. Disponível em: [http://www.ic.uff.br/~anselmo/cursos/GeomComp/slides/GC\\_aula11\(diagramadevoronoi\).pdf](http://www.ic.uff.br/~anselmo/cursos/GeomComp/slides/GC_aula11(diagramadevoronoi).pdf). Acesso em: 19 jun. 2019.
- MOYA, E. P. **Anatomo-fisiologia del sistema nervioso central. Encéfalo**. Slideshare, p19. Disponível em: Acesso em: 2 abr. 2020.
- MURO, L. F. F. et al. Locais de Atuação dos AINE's Cox2 Seletivo. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, [S. l.], ano 6, n. 11, 2011.
- MURPHY, P. A. et al. Endothelial Notch4 signaling induces hallmarks of brain arteriovenous malformations in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 105, n. 31, p. 10901-10906, 2008.
- NEGISHI, M.; SUGIMOTO, Y.; ICHIKAWA, A. Prostaglandin e receptors. **Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling**, [S. l.], v. 12 n. 2-3, p. 379-391, 1995.
- NETTER, F. H. **Atlas de anatomia humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.
- NISHIDA, T. et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: gene-phenotype correlations. **American Journal of Medical Genetics. Parte A**, Hoboken, v. 158A, n. 11, p. 2829-2834, 2012.
- NGUYEN, M. D.; JULIEN, J. P.; RIVEST, S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration? **Nature Reviews. Neuroscience**, London, v. 3 n. 3, p. 216-227, 2002.
- NOVAKOVIC, R. L. et al. The diagnosis and management of brain arteriovenous malformations. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 749-763, 2013.

PAWLIKOWSKA, L. et al. Polymorphisms in transforming growth factor-beta-related genes ALK1 and ENG are associated with sporadic brain arteriovenous malformations. **Stroke**, Dallas, v. 36, n. 10, p. 2278- 2280, 2005.

POLLOCK, B. E.; GORMAN, D. A.; COFFEY, R. J. Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5- to 14-year follow-up study. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 52, n. 6, p. 1291-1296, 2003.

RANDALL, D.; BURGGREN, W.; FRENCH, K. **Fisiologia animal**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 9. p. 279.

RANSOHOFF, R. M.; KIVISAKK, P.; KIDD, G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. **Nature Reviews. Immunology**, London, v. 3 n. 7, p. 569-581, 2003.

RICARDO, A. M. B. **Modelo Geométrico de Correção da Medição de Fluxo Sanguíneo na Angiografia PC por RM em MAV's cerebrais**. 2020. 85 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade Nova de Lisboa, Caparica, 2010.

ROJAS, H.; RITTER, C.; PIZZOL, F. D. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 222-227, 2011.

RUSSELL S.; NORVIG P. **Inteligência artificial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.

SANG, N.; CHEN, C. Lipid signaling and synaptic plasticity. **Neuroscientist**, Thousand Oaks, v. 12 n. 5, p. 425-434, 2006.

SANG, N. et al. Postsynaptically synthesized prostaglandin E2 (PGE2) modulates hippocampal synaptic transmission via a presynaptic PGE2 EP2 receptor. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v. 25 n. 43, p. 9858-9870, 2005.

SEREGI, A. et al. Studies on prostaglandin F2 alpha formation caused by pentametylenetetrazol-induced convulsions in rat brain. **Prostaglandins**, Los Altos, v. 21 n. 2, p. 217-226, 1981.

SOBOTTA, J. **Atlas de anatomia humana**. 24. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SOUZA, A. R.; TALON, A. F. Inteligência Artificial Aplicada à Medicina. **Caderno de Estudos Tecnológicos**, Bauru, v. 1, n. 1, 2013.

SUGIMOTO, Y.; NARUMIYA, S. Prostaglandin e receptors. **The Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 282, n. 16, p. 11613-11617, 2007.

SPETZLER, R. F.; MARTIN, N. A. A proposed grading system for arteriovenous malformations. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 65, n. 4, p. 476-483, 1986.

STEIN, B. M.; KADER, K. L. Intracranial arteriovenous malformations. **Clinical Neurosurg**.v. 39, p. 76-113, 1992.

STOLL, G.; JANDER, S.; SCHROETER, M. CYTOKINES in CNS disorders: neurotoxicity versus neuroprotection. **Journal of Neural Transmission. Supplementum**, Wien, v. 59, p. 81-89, 2000.

SZWARCFITER, J. L. **Teoria computacional de grafos**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

SZWARCFITER, J. L.; MARKENZON, L. **Estrutura de dados e seus algoritmos**. 3. ed. Rio de Janeiro: LCT, 2015.

TEIXEIRA, C. da C. **Escoamento sanguíneo em biomodelo de aneurisma cerebral humano**. 2016. 91 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Biomédica) - Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, 2016.

TREVISOL E. et al. Luteólise em bovinos. **Revisão Revista Brasileira Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 37, n. 1, p. 29-36, 2013.

TOMIMOTO, H. et al. Cyclooxygenase-2 is induced in microglia during chronic cerebral ischemia in humans. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v. 99 n. 1, p. 26-30, 2000.

VANE, J. R.; BAKHLE, Y. S.; BOTTING, R. M. Cyclooxygenases 1 and 2. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, Palo Alto, v. 38, p. 97-120, 1998.

VANE, J. R. et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 91, n. 6, p. 2046-2050, 1994.

VARGAS, M; ARGENTA, M. A. Uma representação do fluxo sanguíneo pulsátil em artérias ou veias usando. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 4304-1-4304-12, 2015.

VEZZANI, A.; BALOSSO S.; RAVIZZA T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. **Brain, Behavior, and Immunity**, Orlando, v. 22 n. 6, p. 797-803, 2008.

VEZZANI, A. et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic overexpression in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 97, n. 21, p. 11534-11539, 2000.

VEZZANI, A.; GRANATA, T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. **Epilepsia**, Malden, v. 46 n. 11, p. 1724-1743, 2005.

VIDENSKY S. et al. Neuronal overexpression of COX-2 results in dominant production of PGE2 and altered fever response. **Neuromolecular Medicine**, [S. l.], v. 3 n. 1, p. 15-28, 2003.

VINUELA. F.; DION, J.E.; FOIX, A.J. Interventional neuroradiology for intracranial arteriovenous malformations. *In: Intracranial vascular malformations*. Chicago, Ed. D.L., 1993.



YAMAGATA, K. et al. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. **Neuron**, Cambridge, v. 11, n. 2, p. 371-386, 1993.

YASARGIL, M. G.; DUVERNOY, H. M. - AVM of the brain. In: **Microneurosurgery**. New York: Georg Thieme Verlag, 1988.

## GLOSSÁRIO

Ácido Prostanóico	Estrutura básica das prostaglandinas.
Ácido Araquidônico	É um ácido graxo essencial composto por vinte átomos de carbono.
Ácidos Graxos Polinsaturados	São ácidos monocarboxílicos com algumas ligações duplas e triplas obtidos a partir de óleos e gorduras.
Adenilato Ciclase	Enzima que catalisa a hidrólise de ATP a AMPc.
Adesão Celular Endotelial Plaquetária	Proteína responsável pela remoção de neutrófilos envelhecidos do organismo humano.
Anastomose	Comunicação direta e indireta entre dois canais quaisquer.
Anatomopatológicos	Diagnóstico das doenças baseado no exame microscópico de tecidos e células retiradas do corpo mediante biópsia.
Ciclopentano	Hidrocarboneto de cadeia fechada com cinco átomos de carbono.
Angiogênese	Formação de novos vasos sanguíneos.
Angiopietinas	Faz parte de uma família de fatores de crescimento vascular que desempenham um papel na angiogênese embrionária e pós-natal.
Angiorressonância	Método de exame não invasivo utilizado para visualizar as veias e artérias do corpo.
Angiotensina	Faz parte do sistema renina-angiotensina-aldosterona, é um conjunto de peptídeos, enzimas e receptores envolvidos no controle do volume de líquido extracelular e na pressão arterial.
Anóxia	Ausência de oxigênio no ar, no sangue arterial ou nos tecidos.
Anticorpo	Proteína do soro sanguíneo segregada pelos linfócitos B em reação à entrada no organismo de uma substância estranha (antígeno).
Antitrombogênico	Uma das funções do endotélio que impede a coagulação do sangue.
Apoptose	Morte programada das células.
Aracnóide	Membrana serosa, delgada e transparente que envolve o cérebro e a medula espinhal, situando-se entre a dura-máter e a pia-máter.
Área Hiperêmica Do Córtex	Área que necessita mais de irrigação sanguínea.
Artéria Carótida Comum	Responsável por irrigar toda a área da região da cabeça.
Artérias	Vasos que transportam sangue oxigenado do coração para o resto do corpo.
Artérias Subclávias	Responsáveis por levar o sangue até os membros superiores.
Articulação Esternoclavicular	Única articulação verdadeira entre o cingulo do membro superior e o esqueleto axial.
Astrócitos	Células da neuroglia.
Astroglia	É constituída por células denominadas astrócitos. São encarregados de sustentação e nutrição dos neurônios.
Proteólise	Processo de degradação (digestão) de proteínas por enzimas, chamadas proteases, ou por digestão intramolecular.
Atlanto-Occipital	Membrana da coluna vertebral.
Barreira Hematoencefálica	Estrutura de permeabilidade altamente seletiva que protege o Sistema Nervoso Central (SNC) de substâncias potencialmente neurotóxicas presentes no sangue.

Bioeletricidade	Estudo dos fluxos elétricos produzidos no interior dos corpos dos seres vivos em diferentes porções e com funções particulares.
Biomarcador	Qualquer coisa que possa ser usada como um indicador de um estado de doença particular ou algum outro estado fisiológico de um organismo.
Biossíntese	Fenômeno em que são produzidos compostos químicos complexos, como proteínas e ácidos nucleicos a partir de reagentes mais simples.
Broto Neovascular Imaturo	Processo não finalizado de formação de novos vasos para o desenvolvimento do organismo humano.
Bulbo Raquidiano	Porção inferior do tronco encefálico que estabelece comunicação entre o cérebro e a medula espinhal.
Caderinas	Moléculas de adesão dependentes do cálcio que permitem a ligação entre células vizinhas.
Cavernomas	São lesões dos vasos sanguíneos capilares.
Glioma	Termo geral para um grupo de tumores que se iniciam nas células gliais.
Células do Sistema Inflamatório	A resposta celular na inflamação aguda é mediada por neutrófilos, basófilos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, células dendríticas e epiteliais.
Células Estromais Multipotentes ou Células Mesenquimais ou Célula Perivascular	São células que apresentam a capacidade de se autorrenovar e se diferenciar in vitro.
Células da Glia	São vários tipos celulares presentes no sistema nervoso central que, dentre as diversas funções exercidas, ajudam a isolar, apoiar e nutrir os neurônios.
Células Progenitoras Endoteliais Circulantes	População heterogênea de células circulantes no sangue periférico.
Centrossomos	Local onde partem os microtúbulos do citoesqueleto, é o centro organizador próximo do núcleo.
Hemisférios Cerebelares	Dois lóbulos laterais lembram os dois hemisférios do cérebro.
Ciclooxigenase ou Prostaglandina H2 sintase	É uma glicoproteína dimérica integral da membrana, encontrada predominantemente no retículo endoplasmático.
Cinases	Enzimas restritas às ATP-fosfotransferases, ou seja, são substâncias catalíticas responsáveis pela fosforilação.
Citocinas Pró-Inflamatórias	Atuam promovendo o processo inflamatório, garantindo que as reações ocorram e o insulto inicial seja eliminado.
Citoesqueleto	Conjunto de fibras e túbulos proteicos existente no citoplasma de células eucarióticas, responsável por sua sustentação e pela movimentação de organelas.
Colágeno	Proteína de importância fundamental na constituição da matriz extracelular do tecido conjuntivo, sendo responsável por grande parte de suas propriedades físicas.
Colágeno Intersticial	Colágeno no tecido conjuntivo.
Concentração de Laminina	Família de glicoproteínas de fundamental importância no desenvolvimento embrionário, além de terem um papel importante em processos de diferenciação, migração e adesão celular.
Pericitos	Células que revestem os vasos sanguíneos, desempenhando um importante papel na estabilização e no suporte desses vasos.
Crescimento Neovascular	Formação de novos vasos sanguíneos.
Densidade Capilar Sanguíneo	Relação de massa por volume dos capilares sanguíneos.

Deposição de Hemossiderina	Deposição de ferro III em tecidos em uma forma insolúvel.
Vasculogênese	Formação de novos vasos sanguíneos in situ, em local onde não há vasos, através de estímulo de proliferação dos angioblastos.
Dura-Máter	Meninge mais externa que envolve o cérebro e a medula espinhal. É derivado da Mesoderme.
Embolizar	Passagem e acomodação de um êmbolo dentro da corrente sanguínea.
Encéfalo	Conjunto do tronco cerebral, cerebelo e cérebro, parte superior do sistema nervoso central que controla o organismo.
Endogлина	Uma glicoproteína de membrana tipo I localizada na superfície celular e faz parte do complexo receptor beta TGF.
Endostatina	Fragmento C-terminal de ocorrência natural, derivado do colágeno do tipo XVIII. É relatado que serve como um agente antiangiogênico, semelhante à angiostatina e trombospondina.
Célula Endotelial	Tipo de célula achatada de espessura variável que recobre o interior dos vasos sanguíneos, especialmente os capilares sanguíneos, formando assim parte da sua parede.
Epítipo	Menor porção de antígeno com potencial de gerar a resposta imune.
Esfingosina	Álcool aminado com uma cadeia hidrocarbonada insaturada, com um esqueleto de 18 átomos de carbono.
Matriz Extracelular	Conjunto de moléculas extracelulares secretadas por células de suporte que fornecem auxílio estrutural e bioquímico para as células circundantes.
Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro	Proteína secretada que, em humanos, é codificada pelo gen BDNF. O BDNF é um membro da família das "neurotrofinas" dos fatores de crescimento, e foi o segundo fator neurotrófico a ser caracterizado depois do fator de crescimento nervoso.
Fibras Colágenas	São compostas pela proteína colágeno, conferindo força e resistência às trações e flexibilidade aos tecidos.
Fibroblasto	Célula constituinte do tecido conjuntivo e sua função é formar a substância fundamental amorfa.
Fibronectina	Família de glicoproteínas de elevado peso molecular, que se liga a receptores proteicos da membrana celular chamados integrinas e a matriz extracelular.
Fístulas Arteriovenosas	Comunicações anormais, isoladas ou múltiplas, diretas (sem passagem pela rede capilar) entre artérias e veias e sobrecarga do coração direito.
Fluido Bingham	Fluido do tipo não newtoniano, que possui propriedades viscosa e elástica acoplada.
Forame Magno	Grande abertura através do osso occipital localizada no centro da fossa posterior do neurocrânio.
Formação Do Tubo Neovascular	Resultado da invaginação da ectoderme que se segue à gastrulação.
Fosfolipase	Enzima que hidrolisa as ligações éster presentes nos fosfolípidos.
Funções Intracelulares	Processos metabólicos realizados no interior da célula.
Glioma	Tipo comum de tumor que se origina no cérebro.
Glutamatergicos	Substância química que modula diretamente o sistema de aminoácidos excitatórios ( glutamato / aspartato ) no corpo ou no cérebro.
Granuloma-Pigogénica	Proliferação vascular comum, pode ser encontrada na pele e mucosa.
Heparinases	Fatores de coagulação.

Hiperalgesia	Sensibilidade exagerada à dor ou sensação elevada a estímulos dolorosos.
Hipoxemia	Baixa concentração de oxigênio no sangue arterial.
Hipóxia	Baixa disponibilidade de oxigênio para determinado órgão.
Hipocampus	Estrutura localizada nos lobos temporais do cérebro humano. Principal sede da memória e importante componente do sistema límbico
Imunodifusão	Teste diagnóstico para a detecção de anticorpos ou antígenos através da difusão de uma substância como o ágar.
Imunoglobulina	Proteína do soro sanguíneo.
Imunohistoquímica	Método de localização de antígenos em tecidos, explorando o princípio da ligação específica de anticorpos a antígenos no tecido biológico.
Integrina	Proteínas de adesão presentes na membrana celular inseridas de forma transmembrânica
Interleucina	Citocinas cuja ação imunológica ocorre, pelo menos parcialmente, dentro do sistema linfóide.
Ionotrópicos	Agentes capazes de interferir na capacidade de contração da musculatura cardíaca.
Isosuperfícies	É uma superfície que representa pontos de valor constante (e.g. pressão, temperatura, velocidade, densidade) dentro de um volume de espaço
Isquemia	Falta de fornecimento sanguíneo para um tecido orgânico devido a obstrução causada por um trombo.
Leucotrienos	São mediadores autócrinos e parácrinos derivados da via mediada pela lipo-oxigenase da cascata do ácido araquidônico.
Ligantes Notch	São proteínas transmembrânicas que ao se ligarem com proteínas, também transmembrânicas, da célula vizinha ativam uma cascata bioquímica.
Lipoxigenase	São uma família de enzimas contendo ferro (não heme)
Locus Neurogênico	Localização certa de um gene relacionado ao sistema nervoso dentro de um cromossomo.
Macrófagos	Células hematopoiéticas fagocíticas de linhagem mieloide presentes no tecido conjuntivo e se distribuem por órgãos.
Material Embolizante	Substâncias que provocam uma obstrução mecânica e a ativação da agregação plaquetária e dos mecanismos de coagulação do organismo.
Mecanismos Endógenos De Excitotoxicidade	Processo patológico pelo qual células nervosas são danificadas ou mortas por estimulação excessiva por neurotransmissores.
Medeia	Hipótese segundo a qual os seres vivos de um planeta tendem a criar uma biosfera adequada a perpetuação da vida.
Metacognição	Campo de estudos relacionado à consciência e ao automonitoramento do ato cognitivo.
Metaloproteinases	São um grupo de enzimas proteolíticas zinco-dependentes responsáveis pela degradação de matriz extracelular e membranas basais.
Microtúbulos	Estruturas proteicas que fazem parte do citoesqueleto nas células.
Microvasculatura	Vasos sanguíneos com diâmetro menor que 100 µm.
Miofibroblastos	Célula que está entre um fibroblasto e uma célula de músculo liso no fenótipo.
Monócitos	Grupo de células do sistema imunológico que tem a função de defender o organismo de corpos estranhos.

Monômero De Colágeno Fibrilar	Unidades constituintes da proteína colágeno.
Multimerização da Oligomerização	O arranjo da estrutura quaternária de proteína das proteínas multiméricas a partir de seus componentes, as subunidades proteicas.
Mutação Genética	São alterações anormais no DNA de um gene.
Nanopartículas	Partículas cujo tamanho situa-se entre 1 e 100 nanômetros (nm).
Nanorobótica	Tecnologia que cria nanomáquinas ou robôs à escala de um nanometro (10 <sup>9</sup> metros).
Nanotubos de Carbono	São alótropos do carbono com uma nanoestrutura cilíndrica.
Neuroblastos	Célula embrionária precursora do neurônio.
Neurogênese	Processo de formação de novos neurónios no cérebro, provenientes de células-tronco neurais e progenitores neurais.
Neurotóxica	Substância, condição ou estado que danifica o sistema nervoso e/ou cérebro.
Neurotrófico	Proteínas (fatores) secretadas que são encontradas no cérebro e na periferia; elas ajudam na sobrevivência neuronal e na neurogênese.
Níidus	Rede interposta de vasos.
Noradrenalina	Mediador químico liberado pelas fibras nervosas simpáticas, precursor da adrenalina na parte interna das cápsulas suprarrenais.
Nucleotídeos	Unidades monoméricas constituintes dos ácidos nucleicos.
Parácrina	Forma de sinalização celular em que uma célula produz um sinal para induzir mudanças nas células próximas.
Pericitos	Célula tipo mesenquimal, associada com as paredes de vasos sanguíneos pequenos.
Permeabilidade Vascular	Capacidade das moléculas de passar através dos vasos sanguíneos e atingir o tecido.
Peroxidação Lipídica	Degradação oxidativa dos lipídios.
Plaquetas	São fragmentos de megacariócitos que estão relacionados com a cicatrização de feridas e reparação de vasos sanguíneos.
Plasminogênio	Forma inativa da enzima Plasmina.
Plexo Coróide	Estrutura encontrada nos ventrículos do sistema nervoso onde é produzido a maior parte do líquido cefalorraquidiano.
Proangiogênicos	Fatores ligados ao crescimento do endotélio vascular.
Progenitores Mieloides	Conjunto de células hematopoiéticas responsáveis pelo surgimento das células sanguíneas (leucócitos, plaquetas e hemácias).
Prostaciclina	Prostaglandina com propriedades de vasodilatação e inibição da agregação plaquetária.
Prostaglandina	Sinais químicos celulares lipídicos que atuam apenas na própria célula e nas células vizinhas.
Proteases Ativadoras do Plasminogênio	Protease sérica secretada que converte a proenzima plasminogênio em plasmina, que é uma enzima fibrinolítica.
Proteína Gla	Proteína da matriz extracelular segregada por condrócitos e células do tecido muscular liso vascular.
Proteína Glial Fibrilar Ácida	Proteína de filamento intermediário (FI) do tipo III que é expressa por vários tipos de células do sistema nervoso central
Proteína Glicosilada	Resultado de ligação da glicose com a albumina ou outras proteínas.

Proteína Morfogênica Óssea	Grupo de fatores de crescimento também conhecidos como citocinas e metabógenos.
Proteínas Plasmáticas	São proteínas presentes no plasma sanguíneo.
Proteínas Transmembranares	Proteína membranar que envolve a totalidade da membrana biológica à qual é permanentemente ligada.
Pseudoplásticos	Substâncias que, em repouso, apresentam suas moléculas em um estado desordenado, e que sob uma tensão de cisalhamento, as mesmas tendem a se orientar na direção da força aplicada.
Quimiocinas Angiogênicas	Citocinas estruturalmente homólogas que estimulam o movimento dos leucócitos e regulam a migração destes do sangue para os tecidos.
Quinase	Enzima que modifica outras proteínas adicionando quimicamente grupos fosfato (fosforilação).
Radiocirurgia	Cirurgia que utiliza radiação ionizante em vez de excisão com lâmina para a destruição de áreas precisamente selecionadas.
Receptores Glutamatérgicos Ionotrópicos	Classe de moléculas receptoras de glutamato. Agem como canais de cálcio.
Receptores Tirosina-Quinase	Receptores que transferem grupos fosfato especificamente para o aminoácido tirosina.
Regulação Transcricional	Processo em que a célula controla quais genes, entre os inúmeros genes presentes em seu genoma, são ativados (expressos).
Reticulínicas	Fibras que correspondem ao colágeno do tipo III.
Sinergia	É a criação de um todo maior do que a simples soma de suas partes.
Sistema Carotídeo	Ramo de bifurcação da carótida comum, a carótida interna, após um trajeto pelo pescoço, penetra na cavidade craniana pelo canal carotídeo do osso temporal.
Sistema de Efluxo Transmembranar	Proteínas transmembranares com a capacidade de transportar moléculas para o exterior das células.
Sistema Vértebro-Basilar	Percorrem a seguir a face ventral do bulbo ao nível do sulco bulbo-pontino, fundem-se para constituir um tronco único, a artéria basilar.
Tálamo	Estrutura localizada no diencéfalo, entre o córtex cerebral e o mesencéfalo, formada fundamentalmente por substância cinzenta.
Tensão De Cisalhamento	Componente da tensão coplanar com uma seção transversal do material. Surge da força de cisalhamento, o componente do vetor de força paralelo à seção transversal do material
Tetraciclina	Grupo de antibióticos naturais ou semi-sintéticos usados no tratamento de um amplo espectro de bactérias, alguns protozoários e fungos.
Tirosinases	Enzima, contem cobre (metaloenzima) que catalisa a oxidação de fenóis.
Transmissão Nociceptiva	Consiste na propagação do impulso elétrico através das vias nociceptivas (ligadas a respostas a dor).
Triglicerídeos	São ésteres derivados do glicerol e três ácidos graxos constituintes da gordura corporal humana.
Tromboxano	São vasoconstritores na circulação sistêmica, vasodilatadores na circulação pulmonar, e potentes agentes hipertensivos.
Tronco Braquiocefálico	Primeiro ramo do arco da aorta.
Uroquinase	Enzima proteolítica que atua como ativador direto do plasminogênio, convertendo-o em plasmina, assim reduz os trombos.
Vasoconstrição	Diminuição do diâmetro dos vasos sanguíneos.

Vasodilatação	Dilatação dos vasos sanguíneos.
Vênulas Pós-Capilares	Pequeno vaso sanguíneo que faz o sangue pobre em oxigênio retornar dos capilares para as veias.
Viscoelasticidade	Propriedade de alguns materiais que apresentam simultaneamente elasticidade e viscosidade.



**Instituto Tércio Pacitti de  
Aplicações e Pesquisas Computacionais**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Cx. Postal: 2324 - CEP: 20001-970 - Rio de Janeiro - RJ  
Tel: (21) 2598-3212/2598-3130 - FAX: (21) 2270-8554