

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO  
COORDENAÇÃO DE ATIVIDADES EDUCACIONAIS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA

Gustavo da Fontoura Galvão, M.D., Ph.D.

DESFECHO DE CURTO E LONGO PRAZO DA RADIROCIRURGIA GAMMA  
KNIFE PARA MALFORMAÇÕES CAVERNOSAS CEREBRAIS: META-  
ANÁLISE DE DADOS RECONSTRUÍDOS DE TEMPO PARA EVENTO

Rio de Janeiro  
2024

**Desfecho de Curto e Longo Prazo da Radiocirurgia Gamma Knife para Malformações Cavernosas Cerebrais: Meta-análise de Dados Reconstruídos de Tempo para Evento**

Trabalho de conclusão de residência médica apresentada ao Programa de Residência médica em Neurocirurgia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Neurocirurgia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Marcondes de Souza

**GUSTAVO DA FONTOURA GALVÃO, M.D., Ph.D.**

Desfecho de Curto e Longo Prazo da Radiocirurgia Gamma Knife para Malformações  
Cavernosas Cerebrais: Meta-análise de Dados Reconstruídos de Tempo para Evento

Aprovada em: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Marcus André Acioly de Souza

---



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Glaucus e Gloria, por terem me incentivado a estudar e sempre terem me dado todo o suporte para que eu pudesse atingir os meus sonhos.

Ao Professor Jorge Paes Barreto Marcondes de Souza, por ter sido meu mentor, meu professor e meu espelho de como ser um medico-pesquisador de excelência.

Aos meus irmãos Tiago e Bruno pelo incentivo, compreensão e carinho.

Aos meus sobrinhos, Arthur, Henrique e Mateus por me mostrarem que o futuro vale o desenvolvimento e a pesquisa

Agradeço a Anna Clara, pela paciência, compreensão, incentivo incondicional, amor e carinho. Minha grande parceira

Agradeço a Luci, pelo apoio, torcida e ternura.

À minha avó Helia que já não está entre nós, mas que segue torcendo por mim de algum lugar do Universo

Por fim, aos meus inúmeros Mestres do programa de Neurocirurgia da UFRJ que de alguma forma contribuíram para a conclusão da residência médica.

## Resumo

**Introdução:** Cavernomas são lesões vasculares de origem genética que podem ser identificadas no sistema nervoso central. Quando essas lesões estão localizadas em regiões eloquentes, a ressecção cirúrgica não é recomendada. Nessas situações, a radiocirurgia estereotáxica Gamma Knife (GKRS) pode ser uma opção viável para o tratamento dos pacientes. Assim, nosso objetivo é explorar os desfechos associados a esse procedimento.

**Métodos:** Realizamos uma revisão sistemática e meta-análise de dados de tempo para evento reconstruídos com base em curvas de Kaplan-Meier. Uma busca detalhada foi realizada nas bases de dados PubMed, Cochrane, Web of Science e Embase, visando artigos que fornecessem informações sobre desfechos hemorrágicos associados ao GKRS por meio de curvas de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Após uma busca sistemática nas bases de dados específicas, sete estudos foram incluídos nesta revisão. Notavelmente, um total de 1071 pacientes teve 1104 cavernomas tratados com GKRS. A avaliação dos desfechos de curto e longo prazo pós-procedimento foi realizada, com a taxa estimada de ausência de eventos em 2 anos sendo de 89,8% (IC 95% 87,7 – 91,5), enquanto, em dez anos, a taxa estimada de ausência de eventos foi de 71,3% (IC 95% 67,2 – 75,1).

**Conclusão:** O GKRS parece ser uma boa alternativa para o controle de eventos sintomáticos no acompanhamento de curto e longo prazo, apesar da necessidade de investigações adicionais por meio de estudos futuros.

**Palavras-chave:** cavernoma, hemorragia, radiocirurgia, radioterapia, vascular.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO -----	8
<b>2 MÉTODOS</b>	
2.1 Critérios de Elegibilidade -----	10
2.2 Estratégia de Busca e Extração de Dados -----	10
2.3 Análise Estatística -----	10
2.4 Avaliação de Qualidade -----	11
2.2 Estratégia de Busca e Extração de Dados -----	11
<b>3: RESULTADOS</b>	
3.1 Seleção dos Estudos -----	12
3.2 Avaliação do Risco de Viés -----	12
3.3 Características dos Pacientes -----	13
3.4 Desfechos do GKRS -----	13
3.5 Análise de Sobrevida Livre de Sintomas na População Geral -----	15
3.6 Análise de Sobrevida Livre de Sintomas para Desfechos Secundário -----	16
3.7 Análise de Sensibilidade de Isodose de Radiação -----	17
3.8 Análise de Sensibilidade para a Forma Familiar -----	17
3.9 Efeitos Adversos da Radiação -----	18
3.10 Mortalidade Relacionada ao Tratamento -----	19
3.11 Lesões Removidas Cirurgicamente Após GKRS -----	19
4 DISCUSSÃO -----	20
5 LIMITAÇÕES -----	24
6 CONCLUSÃO -----	25
7 REFERÊNCIA -----	26

## 1 INTRODUÇÃO

As Malformações Cavernosas Cerebrais (CCM) são lesões vasculares encontradas no sistema nervoso central e têm origem genética [1, 2]. A prevalência estimada dessas malformações vasculares pode ser de até 0,4% da população geral [3]. Em geral, pacientes com CCM não apresentam sintomas associados, permanecendo assintomáticos ao longo de suas vidas [3]. No entanto, o surgimento de sintomas, como crises epilépticas, dores de cabeça e comprometimento da consciência, sugere uma possível ocorrência de evento hemorrágico, que pode ser detectado por meio de exames de imagem e avaliação clínica [3, 4]. A hemorragia sintomática do angioma cavernoso (CASH) só pode ser diagnosticada através de achados consistentes de imagem que sugeram sangramento, associados a déficits neurológicos relacionados [1]. Embora os mecanismos do sangramento permaneçam incertos, sabe-se que a hemorragia é o evento mais significativo, servindo como uma das principais fontes de comprometimento [1]. Apesar de sua gravidade, a probabilidade de ocorrer uma hemorragia é de apenas 0,08%. Por outro lado, a própria ocorrência de sangramento constitui um fator de risco que aumenta substancialmente a probabilidade de novos eventos hemorrágicos e complicações associadas [1, 2].

A CCM pode ocorrer de forma esporádica, com uma única lesão, ou de forma familiar, em que múltiplas lesões podem ser encontradas [5]. A forma esporádica é conhecida por estar associada a uma anomalia venosa de desenvolvimento, enquanto a forma familiar não apresenta essa associação. A forma familiar resulta de uma mutação genética autossômica dominante que afeta um dos três genes: CCM1, CCM2 ou CCM3 [2, 6]. Um rastreamento familiar é recomendado ao se encontrarem múltiplas lesões no cérebro, a fim de identificar possíveis familiares também afetados por essa mutação genética [5]. A ressonância magnética (RM) é, atualmente, o melhor e mais utilizado método de imagem para avaliar as típicas lesões da CCM com aspecto de "pipoca" no cérebro, que apresentam halo de hemossiderina e sangue em diferentes estágios de metabolização, além de sinais de calcificações. A sequência SWI foi testada e estabelecida como a melhor sequência de RM para observar CCMs que não poderiam ser encontradas em outras sequências [2, 5].

Apesar de ser amplamente realizada há muito tempo, a cirurgia ainda é um procedimento conflituoso, sem evidências científicas sólidas a favor ou contra sua realização [7]. Ao avaliar a estratégia cirúrgica, a localização da lesão desempenha um papel crucial, especialmente nos casos em que a CCM está situada em áreas eloquentes do cérebro. A radiocirurgia poderia ser considerada uma opção nesses casos, onde as lesões estão localizadas

em áreas eloquentes ou profundas. No entanto, há um debate em curso sobre se a redução observada no risco de hemorragia dois anos após a radiocirurgia estereotáxica é realmente atribuível ao procedimento ou se é apenas um reflexo da história natural das CCMs [2, 7 8].. Esses debates giram em torno das descobertas de Baker et al., que demonstraram uma tendência de concentração de sangramentos em CCMs não tratadas dentro de um período de dois anos após a hemorragia inicial, com um declínio subsequente além desse período de dois anos [7, 8].

A Radiocirurgia *Gamma Knife* (GKRS) é uma forma altamente direcionada de radioterapia ablativa que pode ser uma alternativa para o manejo de lesões específicas de CCM [4, 9]. Independentemente dos benefícios e dos excelentes resultados relatados por instituições selecionadas ou estudos baseados em registros, sua indicação continua a ser motivo de debate. Assim, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise, utilizando dados de tempo para evento reconstruídos, para contribuir com a evidência científica atual sobre os desfechos de curto e longo prazo da radiocirurgia *Gamma Knife* para malformações cavernosas cerebrais.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Critérios de Elegibilidade

Esta revisão sistemática incluiu todos os estudos que relataram o uso de GKRS para tratamento de CCMs e apresentaram parte de seus dados utilizando curvas de Kaplan-Meier. Para aumentar a confiabilidade e minimizar o risco de viés em nossa pesquisa, excluímos estudos de caso, revisões, artigos não escritos em inglês, estudos cujos desfechos avaliados não foram encontrados, cartas e comentários. Além disso, devido à ausência de informações sobre curvas de Kaplan-Meier entre os estudos que utilizaram acelerador linear (LINAC), incluímos exclusivamente relatórios sobre o GKRS.

### 2.2 Estratégia de Busca e Extração de Dados

Realizamos buscas sistemáticas nas bases de dados PubMed, Cochrane, Web of Science e Embase, utilizando a seguinte estratégia de busca: ("*cerebral cavernous malformations*" OR "*cerebral cavernous angioma*" OR "*cavernous malformations*" OR "*cavernous malformation*" OR "*CCM*" OR "*cavernous angioma*" OR "*cavernoma*" OR "*cavernomas*" OR "*cavernous hemangioma*" OR "*cavernous haemangioma*") AND ("*gamma knife*" OR "*radiotherapy*" OR "*radiosurgery*") AND ("*stereotactic*"). Dois autores extraíram conjuntamente os dados, seguindo critérios de busca e avaliação de qualidade predefinidos. Um terceiro autor foi responsável por resolver possíveis conflitos. No final, foram incluídos apenas estudos que apresentaram dados adequados expressos em curvas de Kaplan-Meier.

### 2.3 Análise Estatística

Nesta meta-análise, utilizamos a abordagem de duas etapas descrita por Liu et al., com base no pacote R "*IPDfromKM*" (versão 0.1.10) [10]. Na primeira etapa, as coordenadas dos dados brutos (tempo, probabilidade de sobrevivência) foram extraídas de cada curva de Kaplan-Meier dos estudos previamente selecionados. Na segunda etapa, as coordenadas dos dados foram processadas com base nas coordenadas brutas da primeira etapa em conjunto com o número de pacientes em risco em pontos específicos no tempo, e os dados individuais do paciente (IPD) foram reconstruídos. Como alguns estudos não apresentaram informações sobre o número de pacientes em risco, estimamos esse número com base na altura dos degraus das

curvas de Kaplan-Meier. Finalmente, os IPD reconstruídos de todos os estudos foram combinados para criar o conjunto de dados de estudo utilizando o software *GraphPad Prism* 10. O desfecho primário foi ausência geral de sintomas no acompanhamento. O desfecho secundário foi ausência de sintomas em 2 anos. Os desfechos de subgrupo foram (1) hemorragia intracraniana; (2) convulsão.

Além disso, analisamos os dados referentes aos desfechos experimentados pelos pacientes de acordo com as diretrizes da Colaboração Cochrane e do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). A informação estatística de risco relativo (RR) com intervalos de confiança de 95% foi considerada para comparar os efeitos do tratamento nos desfechos. Para avaliar a heterogeneidade, realizamos o teste Q de Cochran e a estatística  $I^2$ . Consideramos um valor de  $p$  inferior a 0,05 e um valor de  $I^2 > 35\%$  significativo para heterogeneidade. A análise estatística foi realizada no software R (versão 4.3.1, *R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria).

## 2.4 Avaliação de Qualidade

A ferramenta *Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) foi sistematicamente utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos [11]. As características dos estudos foram classificadas em baixo, moderado, sério e crítico risco de viés. Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés. Em caso de discordância, um terceiro revisor revisava os dados e tomava a decisão final.

## 3 RESULTADOS

### 3.1 Seleção dos Estudos

No total, 935 referências foram reunidas em nossa busca, provenientes de várias bases de dados: 203 do PubMed, 9 do Cochrane, 329 do Web of Science e 394 do Embase. Desses, 353 duplicatas foram removidas, e 582 referências foram avaliadas. Em uma avaliação inicial, 523 artigos foram excluídos após a triagem de título ou resumo. Em seguida, 59 estudos foram buscados para recuperação, mas 6 não foram obtidos. Entre os 53 artigos avaliados, 47 foram excluídos após a triagem de texto completo e extração de dados. Uma citação foi adicionada manualmente em nosso estudo. Ao final, sete estudos foram incluídos em nossa análise. Um resumo deste processo está descrito na Figura 1 [12].

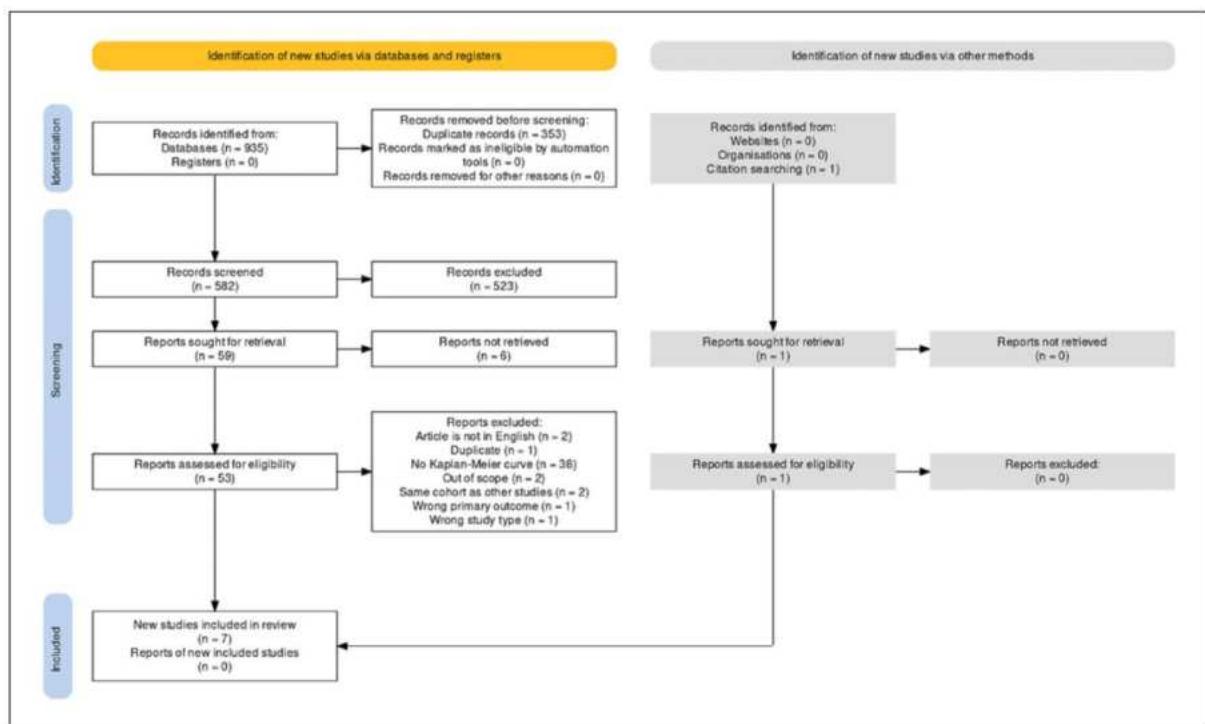


Figura 1: Diagrama de Fluxo PRISMA.\*\* Diagrama de fluxo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) que detalha o processo de seleção dos estudos. 582 referências não duplicadas foram triadas, das quais apenas sete atenderam aos critérios de inclusão.

### 3.2 Avaliação do Risco de Viés

Todos os estudos incluídos nesta pesquisa foram avaliados utilizando a ferramenta ROBINS-I para análise de viés [11]. Entre eles, 5 foram classificados como tendo risco

moderado de viés, enquanto 2 apresentaram risco sério de viés. As Figuras Suplementares 1 e 2 mostram a avaliação qualitativa dos estudos com a ferramenta ROBINS-I, considerando cada um dos seis domínios avaliados [13-19]. Houve preocupações relacionadas a fatores de confusão e viés de seleção nos estudos devido a diferenças moderadas entre os grupos quanto ao sexo e idade. Além disso, o viés na medição dos desfechos foi motivo de preocupação. Há também um viés de seleção, pois os pacientes que se submetem à GKRS são aqueles com CCM localizados em áreas de alta complexidade que poderiam apresentar sinais leves de sintomas.

### 3.3 Características dos Pacientes

Após a exclusão de duplicatas e estudos não elegíveis, 7 artigos atenderam aos nossos critérios de elegibilidade (Tabela 1). Todos os estudos eram observacionais e não randomizados, enquanto 2 estudos eram coortes multicêntricas. Um total de 1071 pacientes foi incluído no estudo original. Apenas uma coorte (Jacobs, 2018) relatou apenas lesões no tronco cerebral ( $n = 76$ ), e dois estudos (Dumot 2023b; Nagy 2018) relataram resultados para a forma familiar de CCM. Quatro estudos relataram efeitos adversos da radiação com uma média combinada de 11,97%, sendo 6,1% com efeito de radiação transitório e 4,2% com morbidade por radiação [13-19].

Tabela 1: Características dos Pacientes nos Estudos Elegíveis

Estudos	Dumot 2023a	Dumot 2023b	Jacobs 2018	Karaaslan 2021	Nagy 2018	Régis 2000	Wu 2022
Tipo de Estudo	R	R	R	R	R	R	R
Tronco Cerebral Apenas	No	No	Yes	No	No	No	No
Pacientes (n)	109	381	76	195	210	49	51
Sexo, masculino	63 (57.8%)	170 (44.6%)	40 (52.6%)	76 (39.0%)	96 (45.7%)	26 (53.1%)	25 (49.0%)
Idade, anos (variação)	28.9 mediana	37.5 mediana	41.60 (5–79)	41.94 (16–70)	37.0 mediana (0.5–77)	36	44.1 (11–84)
Média Follow-Up Time (anos)	3.5 mediana	-	6	5.7	5.5 mediana	2	7.92
Forma Familiar	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
Número de CCMs tratados	109	414	76	195	210	49	51
				0.68			1.7
Média de Volume Lesional, cm <sup>3</sup> (variação)	1.3	0.6	0.66 (0.05–6.8)	(0.01–4.37)	-	-	(0.04–9.10)
Cirurgia Prévia (n)	2	19	14	4	21	-	-
Risco Anual de Sangramento pré-GKRS (%)	-	43.35	31.3	44	2.6	-	14.52
Hemorragia prévia (n)							
Não	47	-	0	77	-	-	-
Sim	55	324	7	64	-	-	-
Pelo menos 2 sangramentos	7	90	69	54	-	-	-
Sintomas Clínicos Pré-GRKS							
Cefaleia	11	72	-	95	-	-	27
Déficit Neurológico	10	148	-	18	-	-	13
Epilepsia sem Sangramento	68	9	-	-	-	-	-

R = retrospectivo; n = número; CCMs = malformações cavernosas cerebrais; cm<sup>3</sup> = centímetros cúbicos; GKRS = radiocirurgia Gamma Knife

### 3.4 Desfechos do GKRS

Os aspectos clínicos e radiocirúrgicos dos pacientes não foram expressos de maneira uniforme em todos os estudos. Em nossa pesquisa, apenas um subconjunto dos estudos incluídos forneceu dados devido à falta de informações. A dose média ou mediana de tratamento foi relatada em todos os estudos, exceto para Wu et al 2022 [19]. As taxas anuais de hemorragia pós-GKRS > 2 anos e < 2 anos estavam disponíveis em todos os estudos, exceto para Dumot et al 2023<sup>a</sup> [13] e Régis et al 2000 [18]. Um total de 108 (10,1%) pacientes apresentou efeitos adversos da radiação. Dados sobre efeitos adversos transitórios e permanentes estavam disponíveis em 2 estudos. 15 (1,4%) pacientes tiveram lesões removidas após a GKRS. Embora a mortalidade total de 15 pacientes tenha sido registrada, apenas 5 desses casos foram relacionados ao procedimento, sendo 2 por hemorragia e 3 por causas desconhecidas.

### 3.5 Análise de Sobrevida Livre de Sintomas na População Geral

Sete estudos relataram análise completa de Kaplan-Meier para sobrevida livre de sintomas após tratamento com *Gamma Knife*, enquanto apenas 1062 pacientes puderam ser analisados devido a dados ausentes dos 9 indivíduos restantes. A Figura 2A-B representa a curva Kaplan-Meier agrupada para risco cumulativo e a curva Kaplan-Meier para o intervalo de 2 anos. As probabilidades estimadas de sobrevida livre de sintomas aos seis meses, um, dois, cinco, dez e quinze anos foram de 95,9% (IC 95%: 94,5 – 99,9), 91,7% (IC 95%: 89,8 – 93,2), 89,8% (IC 95%: 87,7 – 91,5), 86,6% (IC 95%: 84,2 – 88,6), 71,3% (IC 95%: 67,2 – 75,1) e 58,9% (IC 95%: 53,7 – 63,7).

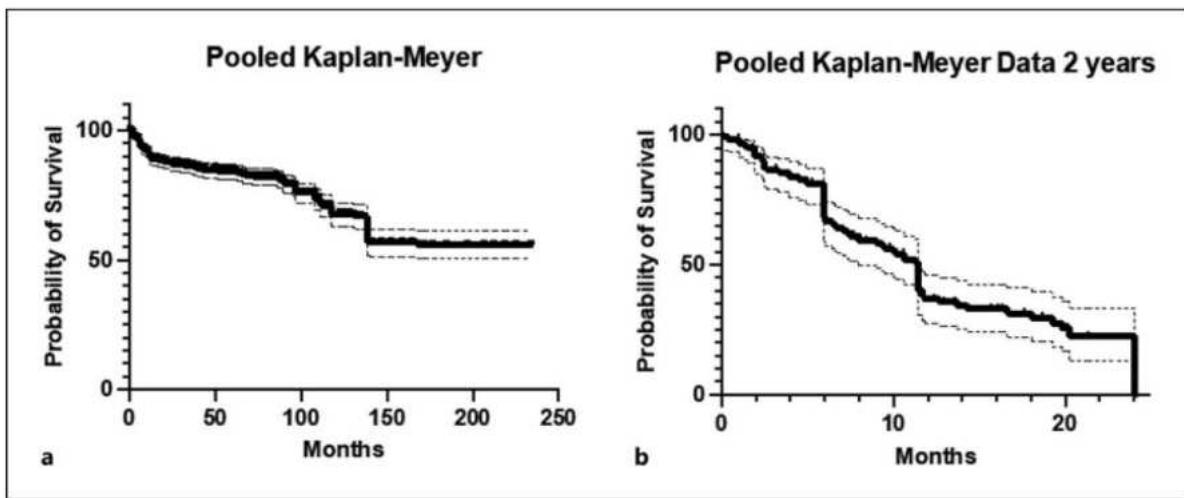


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier Reconstituída para Ausência de Sintomas. (A) Curva Kaplan-Meier completa e agrupada para o risco cumulativo de sintomas. (B) Curva Kaplan-Meier para o risco de sintomas em um período de 2 anos.

### 3.6 Análise de Sobrevida Livre de Sintomas para Desfechos Secundários

Quatro estudos ( $n = 941$ ) relataram análise completa de Kaplan-Meier para sobrevida livre de hemorragia pós-*Gamma Knife*. A Figura 3A-B representa a curva Kaplan-Meier agrupada para esse risco cumulativo específico e a curva Kaplan-Meier para o intervalo de 2 anos. As probabilidades estimadas de sobrevida livre de hemorragia aos seis meses, um, dois, cinco e dez anos foram de 98,2% (IC 95%: 97,1 – 98,9), 94,7% (IC 95%: 93,0 – 96,0), 93,0% (IC 95%: 91,2 – 94,5), 89,9% (IC 95%: 87,6 – 91,8) e 73,9% (IC 95%: 0,696 – 0,77).

Da mesma forma, dois estudos ( $n=121$ ) relataram análise completa de Kaplan-Meier para sobrevida livre de convulsões em indivíduos puramente epilépticos pós-*Gamma Knife*. A Figura 3(C-D) esboça a curva Kaplan-Meier agrupada. As probabilidades estimadas de sobrevida livre de convulsões aos seis meses, um, dois, cinco e dez anos foram de 77,8% (IC 95%: 69,1 – 83,3), 68,0% (IC 95%: 58,6 – 75,7), 64,1% (IC 95%: 54,5 – 72,2), 60,5% (IC 95%: 50,6 – 69,0) e 55,0% (IC 95%: 40,9 – 67,1).

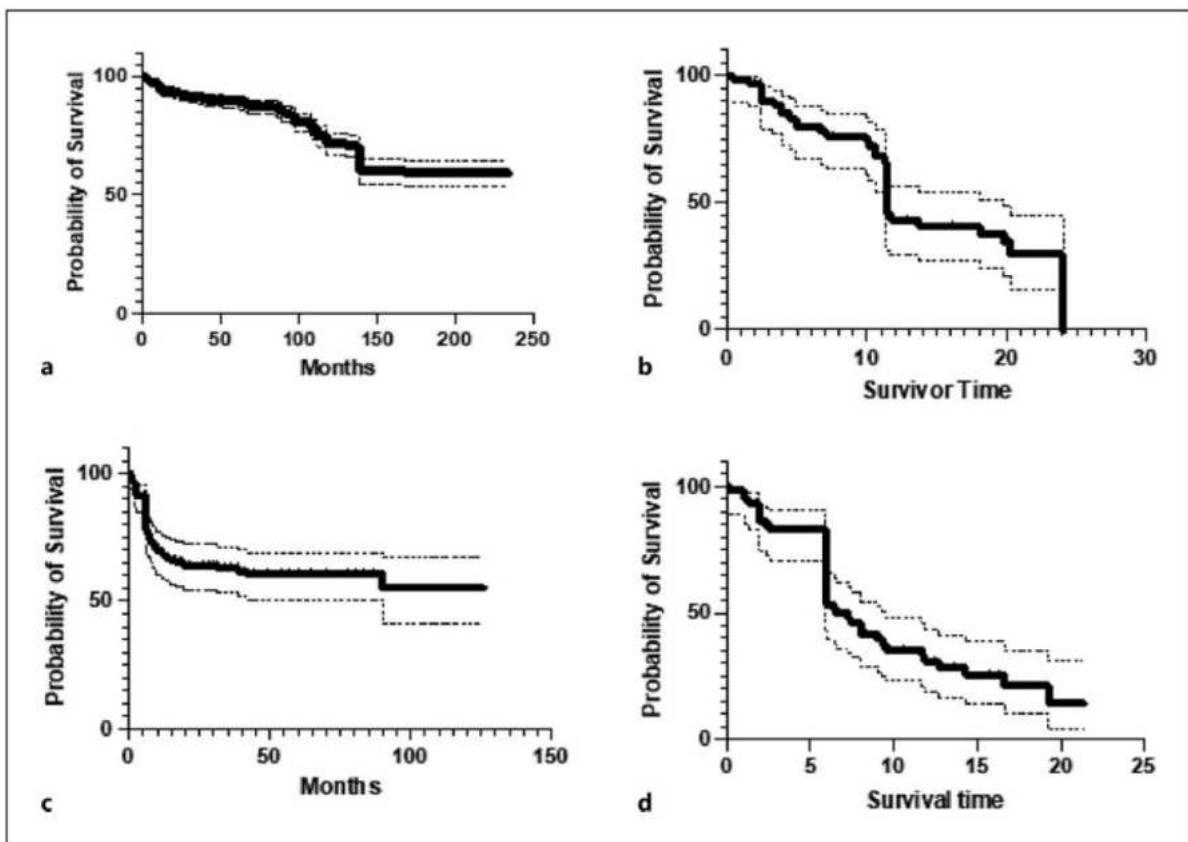


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier Reconstituída para Ausência de Sangramento e Ausência de Convulsões após Tratamento com GammaKnife. (A) Curva Kaplan-Meier agrupada para o risco cumulativo de sangramento. (B) Curva Kaplan-Meier para o risco de sangramento em um período de 2 anos. (C) Curva Kaplan-Meier agrupada para o risco cumulativo de apresentação de convulsões. (D) Curva Kaplan-Meier para o risco de convulsões em um período de 2 anos.

### 3.7 Análise de Sensibilidade de Isodose de Radiação

Como Régis et al. utilizaram uma isodose média mais alta (19,17 Gy), normalmente prescrita para tratar CCMs com GKRS, decidimos conduzir uma análise de sensibilidade excluindo este estudo [18]. Restaram os dados de 1013 pacientes dos estudos restantes para análise. Como mostrado na Figura 4A, não houve diferença estatisticamente significativa entre as coortes ( $p = 0,270$ ). As probabilidades estimadas de sobrevivência livre de sintomas aos seis meses, um, dois, cinco e dez anos foram de 98,0% (IC 95%: 97,0 – 98,7), 93,9% (IC 95%: 92,2 – 95,3), 91,9% (IC 95%: 90,0 – 93,5), 88,6% (IC 95%: 86,2 – 90,5) e 73,0% (IC 95%: 68,7 – 76,7).

### 3.8 Análise de Sensibilidade para a Forma Familiar

Como a última diretriz publicada pela Angioma Alliance afirmou formalmente contra o uso de GKRS para tratar formas familiares de CCM, decidimos conduzir uma análise de sensibilidade excluindo os dois estudos que incluíram tipos familiares da doença [7, 14, 17]. Restaram os dados de 443 pacientes dos estudos restantes para análise. Como mostrado na Figura 4B, não houve diferença estatisticamente significativa entre as coortes ( $p = 0,270$ ). As probabilidades estimadas de sobrevivência livre de sintomas aos seis meses, um, dois, cinco e dez anos foram de 91,5% (IC 95%: 88,5 – 93,8), 87,1% (IC 95%: 83,6 – 89,9), 85,3% (IC 95%: 81,6 – 88,3), 82,2% (IC 95%: 78,2 – 85,5) e 63,1% (IC 95%: 44,0 - 56,1).

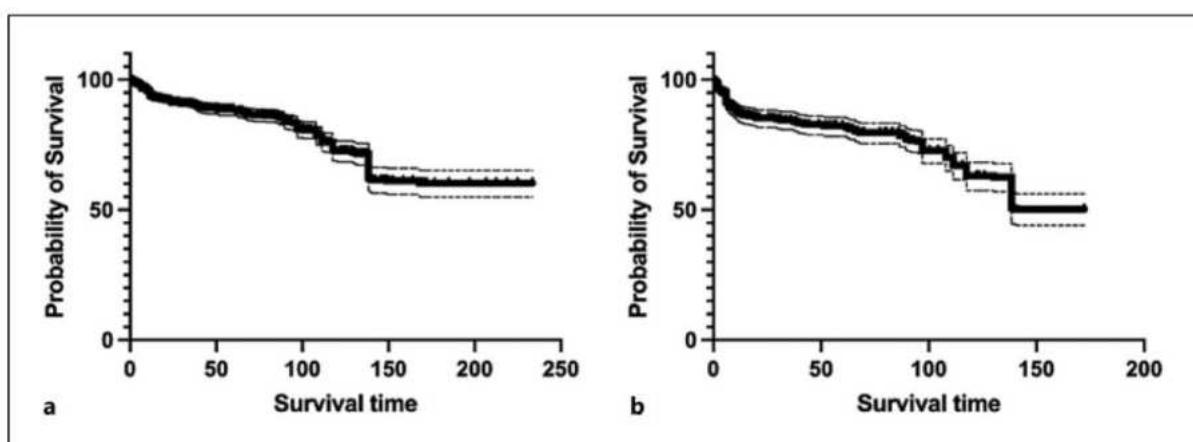


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier Reconstituída para Casos Especiais. (A) Curva excluindo Regis et al., devido ao uso de uma isodose média mais alta (19,17 Gy) do que a normalmente prescrita para tratar CCMs [18]. (B) Curva excluindo dois estudos devido ao uso de SRS para tratar formas familiares de CCM [14,17].

### 3.9 Efeitos Adversos da Radiação

Entre os 827 pacientes incluídos em cinco estudos, 108 casos de efeitos adversos da radiação (AREs) foram relatados. Utilizando um modelo de efeitos aleatórios para contabilizar a alta heterogeneidade, a proporção estimada de AREs foi calculada em 12% (IC 95%: 6% - 19%;  $I^2 = 87\%$ ). Notavelmente, o estudo com maior heterogeneidade foi o de Wu et al., em que apenas 1 dos 51 pacientes apresentou AREs. O gráfico de floresta que resume esses resultados é mostrado na Figura 5A.

### 3.10 Mortalidade Relacionada ao Tratamento

Em cinco estudos, abrangendo 946 pacientes, observou-se mortalidade relacionada ao tratamento em cinco casos. Aplicando os modelos de efeitos comuns e aleatórios, a proporção

de mortalidade relacionada foi identificada como 0% (IC 95%: 0% - 1%;  $I^2 = 0\%$ ), indicando baixa heterogeneidade. O gráfico de floresta correspondente é apresentado na Figura 5B.

### 3.11 Lesões Removidas Cirurgicamente Após GKRS

Dos 751 pacientes incluídos em quatro estudos, 15 malformações cavernosas (CCMs) necessitaram de remoção cirúrgica após o GKRS. Dada a alta heterogeneidade entre os estudos, foi aplicado um modelo de efeitos aleatórios, estimando a proporção de lesões removidas cirurgicamente em 2% (IC 95%: 0% - 3%;  $I^2 = 51\%$ ). Este resultado é visualizado no gráfico de floresta na Figura 5C.

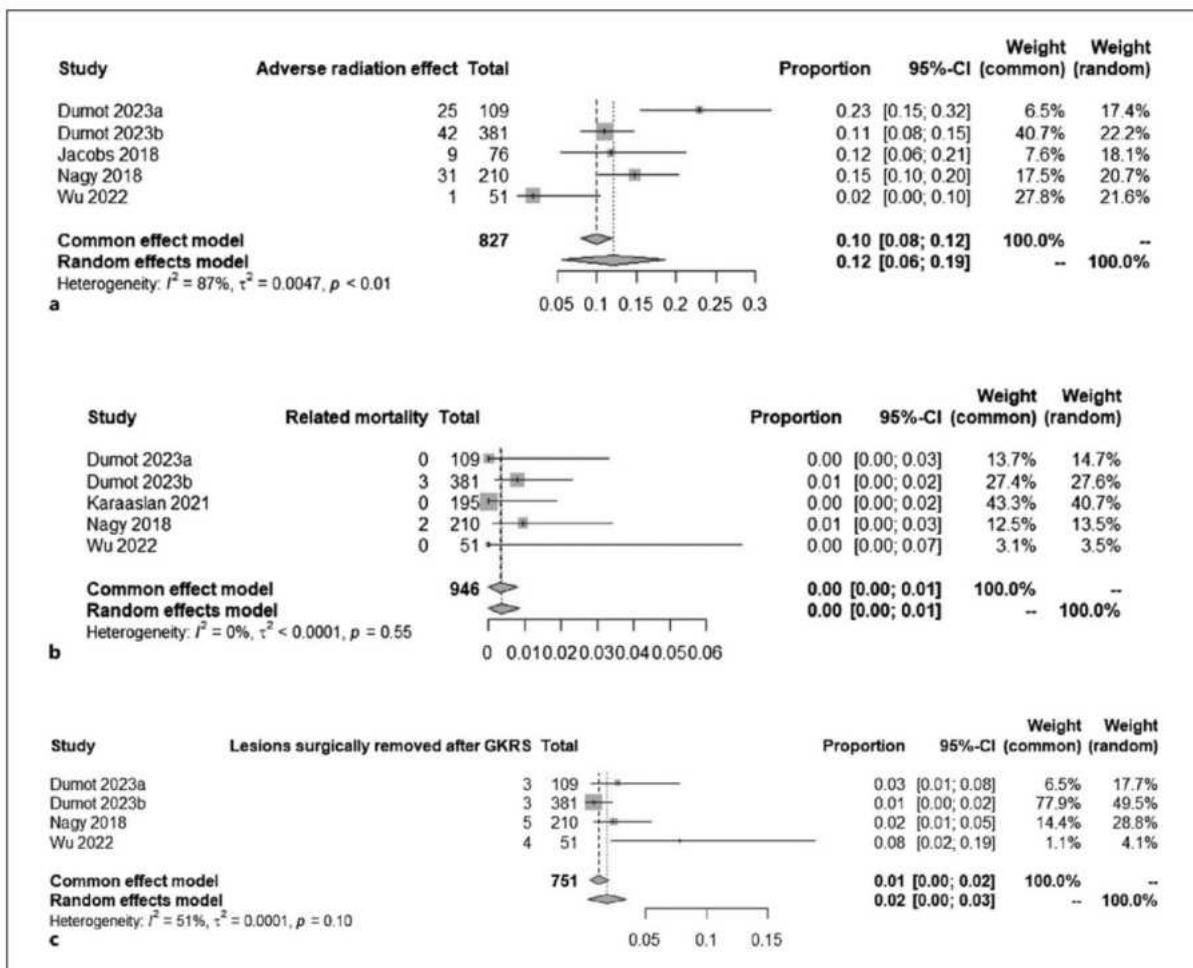


Figura 5: Gráficos de Forest dos Desfechos Pós-GKRS. (A) Esta imagem fornece informações estatísticas ponderadas por efeitos comuns e aleatórios sobre a proporção de AREs relacionados à intervenção de GKRS em um intervalo de confiança de 95%. (B) Esta imagem fornece informações estatísticas ponderadas por efeitos comuns e aleatórios sobre a proporção de mortalidade relacionada à intervenção de GKRS em um intervalo de confiança de 95%. (C) Esta imagem fornece informações estatísticas ponderadas por efeitos comuns e aleatórios sobre a proporção de cavernomas ressecados após a realização de GKRS em um intervalo de confiança de 95%.

## **4 DISCUSSÃO**

Atualmente, o manejo baseado em evidências para malformações cavernosas cerebrais permanece limitado. Apesar de inúmeras publicações, há ainda controvérsias quanto às estratégias de tratamento ideais. Não existem estudos controlados randomizados de alto nível sobre o tema, o que leva a um equilíbrio insuficiente sobre o tratamento entre os especialistas. Estudos populacionais mostraram desfechos desfavoráveis ao longo de cinco anos após a cirurgia para CCMs localizadas em áreas profundas, como ínsula, gânglios da base, tálamo ou tronco cerebral. Para equipes altamente experientes, a taxa de morbidade pós-operatória associada a esses CCMs varia de 5% a 18%, com uma taxa de mortalidade próxima de 2% [20,21]. A radiocirurgia estereotáxica (SRS) tem sido sugerida como uma alternativa para o tratamento de CCMs sintomáticas localizadas em áreas eloquentes, com a maioria dos estudos identificando uma diminuição na taxa de hemorragia mais de dois anos após o tratamento com SRS. No entanto, é difícil inferir causalidade, pois muitos estudos de história natural demonstram taxas decrescentes de re-sangramento após dois anos do primeiro episódio de sangramento. Atualmente, a radiocirurgia pode ser considerada para lesões solitárias de CCM com hemorragia sintomática prévia se a lesão estiver em áreas eloquentes que apresentam um risco cirúrgico inaceitavelmente alto (classe IIb, nível B) [7]. Neste cenário, os desafios surgem devido às populações de estudo relativamente pequenas e heterogêneas, juntamente com uma variabilidade significativa na forma de reportar os desfechos, o que dificulta a realização de uma meta-análise significativa. O presente estudo visou superar essas questões ao coletar dados brutos agrupados de pacientes a partir das curvas de sobrevivência publicadas [22]. Nesse aspecto, foi bem-sucedido ao reunir dados de milhares de pacientes em relação a desfechos livres de sintomas gerais ( $n=1062$ ), livres de hemorragia ( $n=941$ ) e livres de convulsões ( $n=121$ ), fornecendo estimativas robustas para esses desfechos até o ponto de maior maturidade dos dados.

Até onde sabemos, esta é a primeira meta-análise agrupada de dados reconstruídos de tempo-para-evento sobre os desfechos de curto e longo prazo da GKRS para malformações cavernosas cerebrais. A taxa estimada de ausência de eventos gerais aos 2 anos foi de 89,8% (IC 95%: 87,7 – 91,5), enquanto que aos dez anos foi de 71,3% (IC 95%: 67,2 – 75,1). Sabe-se que em estudos populacionais e em várias séries de casos sem critérios claros de seleção, o risco de uma primeira hemorragia é extremamente baixo (0,08% por paciente-ano). No entanto, uma vez que uma hemorragia sintomática ocorreu, o risco anual de um episódio subsequente aumenta drasticamente (em até 10 vezes, segundo algumas estimativas). Esse risco elevado é

maior logo após uma hemorragia, mas persiste depois, com um risco de 42% em cinco anos (IC 95%: 27%-58%) [23]. Em nosso estudo, a taxa de ausência de eventos gerais após cinco anos de GKRS foi de 71,3% (IC 95%: 67,2 – 75,1). Vale ressaltar que registramos uma taxa de ausência de eventos gerais após 15 anos de GKRS de 55,0% (IC 95%: 40,9 – 67,1). Apesar de algumas limitações, esta meta-análise sugere que a GKRS é uma opção útil e durável para o tratamento de pacientes com CCM complexas quando comparada com a história natural das CCMs sintomáticas, com uma chance relativamente baixa de morbidade por radiação (11,9%).

Quanto aos desfechos secundários, as probabilidades estimadas de ausência de sangramento em dois e dez anos foram de 93,0% (IC 95%: 91,2 – 94,5) e 73,9% (IC 95%: 0,696 – 0,77), enquanto as probabilidades estimadas de ausência de convulsões em dois e dez anos foram de 64,1% (IC 95%: 54,5 – 72,2) e 55,0% (IC 95%: 40,9 – 67,1). Embora seja difícil comparar ambos os desfechos devido às diferenças nas coortes, essa análise é de extrema importância, pois pode ajustar a indicação da SRS dependendo dos sintomas do paciente. Essa tendência está de acordo com a literatura publicada nas meta-análises de Wen et al. e Gao et al. [9, 24].

Em relação às complicações e aspectos pós-procedimento, realizamos uma análise agrupada de AREs, mortalidade relacionada ao procedimento e número de CCMs removidos cirurgicamente após a realização da GKRS. Algumas meta-análises anteriores foram realizadas sobre a radiocirurgia estereotáxica de cavernomas do tronco cerebral ou o uso da GKRS para tratamento de cavernomas [4, 25, 26]. Apesar de seus resultados, nenhuma delas analisou minuciosamente as mesmas variáveis que nós, o que torna nosso estudo único. A proporção de AREs em nossa revisão é de 12% (IC 95%: 6% - 19%; I<sup>2</sup> = 87%). Embora Lu et al. tenham discutido os AREs, eles não forneceram informações estatísticas sobre o assunto [25]. Por outro lado, Kim et al. mostraram que 7,3% dos pacientes apresentaram AREs sintomáticos [26]. Quanto à questão da mortalidade, identificamos 15 óbitos entre os pacientes, dos quais apenas cinco foram relacionados à radiocirurgia, incluindo dois de eventos hemorrágicos e três de causas desconhecidas. Isso representou uma proporção de 0% (IC 95%: 0% - 1%; I<sup>2</sup> = 0%). Por fim, 15 CCMs foram removidos cirurgicamente após a GKRS, com uma proporção de 2% (IC 95%: 0% - 3%; I<sup>2</sup> = 51%). Isso pode nos levar a grandes desfechos de confusão, pois não seremos capazes de associar corretamente alguns deles ao procedimento realizado. Notavelmente, isso significa que alguns desfechos positivos ou negativos não podem ser relacionados à GKRS ou à ressecção cirúrgica, uma vez que ambos foram registrados nesses pacientes. O fato de 60 indivíduos terem recebido tratamento cirúrgico prévio também

corrobora com esse raciocínio, e mais estudos que analisem esse perfil de pacientes são necessários.

Ficamos algo surpresos ao encontrar dois estudos que incluíram formas familiares da doença em suas coortes de SRS, uma vez que as diretrizes afirmam que a radiocirurgia não é recomendada para CCMs familiares devido à preocupação com a gênese de lesões de novo (classe III, nível C) [7, 14, 17] No entanto, deve-se destacar que essa recomendação possui um baixo nível de evidência e mais estudos devem tentar abordar essa preocupação. Mesmo assim, o controle de sintomas da SRS parece ser o mesmo nesse tipo especial da doença.

## **5 LIMITAÇÕES**

As limitações deste estudo estão relacionadas às características dos estudos incluídos na meta-análise, em especial a presença exclusiva de delineamentos retrospectivos e a falta de definições padronizadas para eventos sintomáticos e hemorragias intracranianas. A literatura sobre CCM tem tentado sistematizar a definição de hemorragia intracraniana como evidência clínica e radiológica de sangramento intracerebral [27]. É certo que a ausência de critérios padronizados para inclusão de pacientes e para os desfechos relatados impactou significativamente as medidas estatísticas calculadas nesta meta-análise. Além disso, cinco estudos foram considerados com risco moderado de viés, e dois foram considerados de alto risco, segundo a análise ROBINS-I [11]. Esta é uma questão significativa; o domínio mais comumente identificado como uma fonte potencial de viés grave foi o "viés nos desfechos medidos", enquanto "viés devido a fatores de confusão", "viés devido à seleção de participantes" e "viés na classificação das intervenções" apresentaram todos risco moderado de viés. Com o objetivo de incluir o máximo de estudos possível, decidiu-se incluir estudos com pequenas coortes, o que pode ter levado a viés de seleção caso os pacientes fossem considerados elegíveis para mais de um tipo de procedimento (ou seja, cirurgia versus SRS). Além disso, alguns estudos perderam uma proporção significativa de pacientes durante o seguimento. Acredita-se que o método de meta-análise usado para agrupar as probabilidades de tempo até o evento corrigiu esse problema.

## **6 CONCLUSÕES**

Em pacientes com CCM localizados em regiões específicas que não se recomendam para ressecção cirúrgica, a GKRS parece ser uma boa alternativa para controle de curto e longo prazo da doença sintomática. Apesar desses achados, há necessidade de evidências adicionais, preferencialmente derivadas de um ensaio clínico randomizado pragmático envolvendo pacientes com lesões de CCM em áreas profundas, onde a intervenção cirúrgica apresentaria significativa morbidade.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Snellings, D. A., Hong, C. C., Ren, A. A., Lopez-Ramirez, M. A., Girard, R., Srinath, A., Marchuk, D. A., Ginsberg, M. H., Awad, I. A., & Kahn, M. L. (2021). Cerebral Cavernous Malformation: From Mechanism to Therapy. *Circulation Research*, 129(1), 195–215. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318174>
2. Awad, I. A., & Polster, S. P. (2019). Cavernous angiomas: deconstructing a neurosurgical disease. *Journal of Neurosurgery*, 131(1), 1–13. <https://doi.org/10.3171/2019.3.jns181724>
3. Al-Shahi Salman, R., Berg, M. J., Morrison, L., & Awad, I. A. (2008). Hemorrhage From Cavernous Malformations of the Brain. *Stroke*, 39(12), 3222–3230. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.515544>
4. Shanker, M. D., Webber, R., Pinkham, M. B., Huo, M., Olson, S., Hall, B., Jayalath, R., Watkins, T., & Foote, M. C. (2022). Gamma Knife® stereotactic radiosurgery for intracranial cavernous malformations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 106, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.10.015>
5. de Souza, J. M., Domingues, R. C., Cruz, L. C. H., Domingues, F. S., Iasbeck, T., & Gasparetto, E. L. (2007). Susceptibility-Weighted Imaging for the Evaluation of Patients with Familial Cerebral Cavernous Malformations: A Comparison with T2-Weighted Fast Spin-Echo and Gradient-Echo Sequences. *American Journal of Neuroradiology*, 29(1), 154–158. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a0748>
6. da Fontoura Galvão G, da Silva EV, Trefilio LM, Alves-Leon SV, Fontes-Dantas FL, de Souza JM. Comprehensive CCM3 Mutational Analysis in Two Patients with Syndromic Cerebral Cavernous Malformation [published online ahead of print, 2023 Feb 1]. *Transl Stroke Res*. 2023;10.1007/s12975-023-01131-x. doi:10.1007/s12975-023-01131-x
7. Akers, A., Al-Shahi Salman, R., A. Awad, I., Dahlem, K., Flemming, K., Hart, B., Kim, H., Jusue-Torres, I., Kondziolka, D., Lee, C., Morrison, L., Rigamonti, D., Rebeiz, T., Tournier-Lasserve, E., Waggoner, D., & Whitehead, K. (2017). Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery*, 80(5), 665–680. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx091>
8. Barker, F. G., Sepideh Amin-Hanjani, Butler, W. E., Lyons, S. E., Ojemann, R. G., Chapman, P. H., & Ogilvy, C. S. (2001). *Temporal Clustering of Hemorrhages from Untreated Cavernous Malformations of the Central Nervous System*. 49(1), 15–25. <https://doi.org/10.1097/00006123-200107000-00002>
9. Wen, R., Shi, Y., Gao, Y., Xu, Y., Xiong, B., Li, D., Gong, F., & Wang, W. (2019). *The Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Malformations: A Meta-Analysis and Review*. 123, 371–377. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.046>
10. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):111. Published 2021 Jun 1. doi:10.1186/s12874-021-01308-8

11. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. Published 2016 Oct 12. doi:10.1136/bmj.i4919
12. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev*. 2022;18(2):e1230. Published 2022 Mar 27. doi:10.1002/cl2.1230
13. Dumot C, Mantziaris G, Pikis S, et al. Epilepsy associated with cerebral cavernous malformations managed with stereotactic radiosurgery: an international, multicenter study. *J Neurol*. 2023;270(10):5048-5056. doi:10.1007/s00415-023-11836-6
14. Dumot C, Mantziaris G, Dayawansa S, et al. Stereotactic radiosurgery for haemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study [published online ahead of print, 2023 Aug 16]. *Stroke Vasc Neurol*. 2023;svn-2023-002380. doi:10.1136/svn-2023-002380
15. Jacobs R, Kano H, Gross BA, Niranjan A, Monaco EA 3rd, Lunsford LD. Defining Long-Term Clinical Outcomes and Risks of Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Cavernous Malformations [published online ahead of print, 2018 Dec 7]. *World Neurosurg*. 2018;S1878-8750(18)32787-6. doi:10.1016/j.wneu.2018.11.226
16. Karaaslan B, Gülsuna B, Erol G, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral cavernous malformation: comparison of hemorrhage rates before and after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2021;136(3):655-661. Published 2021 Aug 27. doi:10.3171/2021.2.JNS21138
17. Nagy G, Burkitt W, Stokes SS, et al. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 1. Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions [published online ahead of print, 2018 Jul 27]. *J Neurosurg*. 2018;1-9. doi:10.3171/2017.5.JNS17776
18. Régis J, Bartolomei F, Kida Y, et al. Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: retrospective study in 49 patients. *Neurosurgery*. 2000;47(5):1091-1097. doi:10.1097/00006123-200011000-00013
19. Wu X, Chen W, Lin Y, Liang R. The Impact of Volume Factor on the Long-Term Outcome of Gamma Knife Radiosurgery for Sporadic Cerebral Cavernous Malformations. *World Neurosurg*. 2022;158:e627-e635. doi:10.1016/j.wneu.2021.11.029
20. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery*. 2009;65(1):7-19. doi:10.1227/01.NEU.0000347009.32480.D8
21. Pasqualin A, Meneghelli P, Giannarusti A, Turazzi S. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas. *Acta Neurochir Suppl*. 2014;119:117-123. doi:10.1007/978-3-319-02411-0\_20
22. Combescure C, Foucher Y, Jackson D. Meta-analysis of single-arm survival studies: a distribution-free approach for estimating summary survival curves with random effects. *Stat Med*. 2014;33(15):2521-2537. doi:10.1002/sim.6111

23. Moore SA, Brown RD Jr, Christianson TJ, Flemming KD. Long-term natural history of incidentally discovered cavernous malformations in a single-center cohort. *J Neurosurg.* 2014;120(5):1188-1192. doi:10.3171/2014.1.JNS131619
24. Gao X, Yue K, Sun J, et al. Treatment of Cerebral Cavernous Malformations Presenting With Seizures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:590589. Published 2020 Oct 26. doi:10.3389/fneur.2020.590589
25. Lu XY, Sun H, Xu JG, Li QY. Stereotactic radiosurgery of brainstem cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2014;120(4):982-987. doi:10.3171/2013.12.JNS13990
26. Kim BS, Kim KH, Lee MH, Lee JI. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Cavernous Malformations: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2019;130:e648-e659. doi:10.1016/j.wneu.2019.06.183
27. Polster SP, Cao Y, Carroll T, et al. Trial Readiness in Cavernous Angiomas With Symptomatic Hemorrhage (CASH). *Neurosurgery.* 2019;84(4):954-964. doi:10.1093/neuro/nny108