



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

LEONARDO MAGALHÃES SANTOS
VALTER FERNANDO RODRIGUES FARIAS

**RELAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS ESPECÍFICOS COMO FATORES
DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE MALFORMAÇÕES
ARTERIOVENOSAS (MAVs) CEREBRAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

BELÉM – PARÁ
2019

LEONARDO MAGALHÃES SANTOS
VALTER FERNANDO RODRIGUES FARIAS

**RELAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS ESPECÍFICOS COMO FATORES
DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE MALFORMAÇÕES
ARTERIOVENOSAS (MAVs) CEREBRAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Universitário do Estado do Pará,
como requisito parcial para obtenção do grau
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^o. Dr. Fernando Mendes
Paschoal Júnior
Co-orientador: Prof^o. Dr. Eric Homero
Albuquerque Paschoal

BELÉM – PARÁ
2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do Cesupa, Belém – PA

Santos, Leonardo Magalhães.

Relação de polimorfismos genéticos específicos como fatores de risco para o desenvolvimento de malformações arteriovenosas (MAVs) cerebrais: uma revisão sistemática / Leonardo Magalhães Santos, Valter Fernando Rodrigues Farias; orientador Fernando Mendes Paschoal Júnior, co-orientação de Eric Homero Albuquerque Paschoal. – 2019.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2019.

1. Polimorfismo genético. 2. Malformações arteriovenosas cerebrais. I. Farias, Valter Fernando Rodrigues. II. Paschoal Júnior, Fernando Mendes, *orient.* III. Paschoal, Eric Homero Albuquerque, *coorient.* IV. Título.

CDD 23^a ed. 612.8

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho aos nossos pais, Alcireny Magalhães (Leonardo) e Valter Farias e Dulcineia Rodrigues (Valter), fonte maior de força e exemplos de vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela minha vida e por me permitir ter garra para lutar pelos meus sonhos e por trazer paz nos momentos difíceis. A minha mãe, Alcireny Magalhães, que é meu maior exemplo e motivo de luta. A minha família, que sempre me incentivou e me compreendeu nos momentos de ausência. Em especial à família Magalhães Navarro, na figura da minha tia Alcinilda e do meu tio Moacir, que me acolheu e me fez caminhar até aqui. Sou extremamente grato por tudo o que fizeram por mim. A minha avó, Francisca da Costa Guerreiro (*in memoriam*), que deve estar feliz por mim e pela minha mãe com essa conquista. Aos meus irmãos, Ghirleny e Glaydson, pela companhia e força. Aos meus irmãos e irmãs de coração, Luan, Lucas, Larissa, Luana e Lorena, pelo carinho e apoio. Ao Thiago, meu primo do coração, por toda a ajuda. Aos meus orientadores, Dr. Eric Paschoal e Dr. Fernando Paschoal, grandes exemplos de profissionais, que possibilitaram a realização desse trabalho. Ao meu amigo, Valter, pela dedicação e apoio constante. Aos meus amigos, por acreditarem em mim e me apoiarem em diversos momentos. Esse é, sem dúvidas, um dos momentos mais felizes da minha vida.

(Leonardo Magalhães)

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu o dom da vida e me abençoa todos os dias com o seu amor infinito. Sou grato aos meus pais Dulcinea, Valter e minha irmã Larissa, que sempre me apoiaram e estão ao meu lado em todas as minhas conquistas e momentos mais importantes de minha vida. Ao meu avô Pedro, que sempre muito sábio com suas palavras e gestos me faz crescer como pessoa. Aos meus familiares, amigos e colegas que sempre estiveram na torcida, apoiando com palavras ou energia positiva, meu muito obrigado. E a minha dupla de trabalho e amigo, Leonardo, por sempre me apoiar, trabalhar junto e fazer o melhor para realização deste TCC.

(Valter Farias)

“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha com isso, mas o que ele se torna com isso.”

(John Ruskin)

RESUMO

As Malformações Arteriovenosas (MAV's) Cerebrais são lesões vasculares complexas, nas quais o sangue arterial flui diretamente para a rede venosa, através de múltiplas comunicações fistulosas sem ter um leito capilar comunicante. Dentre suas principais manifestações clínicas (e que contribuem grandemente para os casos de óbito desta patologia), destacam-se a hemorragia e as convulsões. A fisiopatologia desta condição ainda é pouco conhecida, mas reconhece-se o papel de citocinas pró-inflamatórias e de genes responsáveis por essas citocinas e pela angiogênese cerebral nesse processo. O presente trabalho teve como objetivo identificar a relação de polimorfismos genéticos específicos como fatores de risco para o desenvolvimento de Malformações Arteriovenosas (MAVs) Cerebrais. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, tendo como protocolo de pesquisa o *PRISMA Statement*, na base de dados MedLine. Os termos/descriptores em Ciências da Saúde, na língua inglesa, incluídos na pesquisa do título foram: polimorfismo genético, malformação arteriovenosa, polimorfismo de nucleotídeo único, ligação genética, malformação arteriovenosa cerebral, sangramento, convulsão e cefaleias. Foram incluídos, nesta pesquisa, estudos do tipo caso-controle, onde, na metodologia da pesquisa, ficassem comprovados os testes genéticos utilizados para identificação do polimorfismo e a presença de MAV em exame de imagem. A extração dos artigos foi feita por dois autores de forma independente. Ao todo, foram encontrados 208 artigos, dos quais apenas 11 preencheram os critérios de inclusão desta pesquisa. A faixa etária mais acometida esteve na faixa entre 35 e 40 anos. As MAVs, em geral, apresentaram-se com tamanho médio de 3 a 6 cm. Dos polimorfismos analisados, todos apresentaram relação direta entre ter o polimorfismo e ser portador da MAV (cada qual com sua frequência estatística). E, das manifestações clínicas mais presentes, a hemorragia se destacou. Assim, conclui-se que mais estudos devam ser elencados para evidenciar o papel dos polimorfismos genéticos neste processo, a fim de melhorar o arsenal terapêutico para conduzir esta patologia e o prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Malformação Arteriovenosa Cerebral; Polimorfismo Genético; Hemorragia.

ABSTRACT

Arteriovenous Malformations (AVMs) of the brain are vascular lesions that shunt arterial blood directly into a low-resistance system of draining veins without an intervening normal capillary bed. Among the main clinical manifestations (which contribute greatly to the cases of death of this pathology), hemorrhage and seizures are prominent. The pathophysiology of this condition is still poorly understood, but the role of proinflammatory cytokines and genes responsible for these cytokines and cerebral angiogenesis in this process is recognized. The present work aimed to identify the relationship of specific genetic polymorphisms as risk factors for the development of Cerebral Arteriovenous Malformations (AVMs). A systematic review of the literature was performed, using the PRISMA Statement as the research protocol, in the MedLine database. The terms / descriptors in Health Sciences, in the English language, included in the research of the title were: genetic polymorphism, arteriovenous malformation, single nucleotide polymorphism, genetic linkage, brain arteriovenous malformation, hemorrhage, seizures and headache. Case-control studies were included in this study, where, in the research methodology, the genetic tests used to identify the polymorphism and the presence of AVM in image examination were established. The extraction of articles was done by two authors independently. In all, 208 articles were found, of which only 11 fulfilled the inclusion criteria of this research. The most affected age group was in the range between 35 and 40 years. AVMs, in general, presented with a mean size of 3 to 6 cm. Of the analyzed polymorphisms, all had a direct relationship between having the polymorphism and being an MAV (each with its statistical frequency). And, of the more present clinical manifestations, the hemorrhage was highlighted. It is concluded that more studies should be listed to highlight the role of genetic polymorphisms in this process, in order to improve the therapeutic arsenal to lead this pathology and the prognosis of patients.

Key-words: Brain Arteriovenous Malformation; Genetic Polymorphism; Hemorrhage.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos indivíduos com malformação arteriovenosa segundo o estudo e o sexo.....	32
Figura 2 – Distribuição dos indivíduos com malformação arteriovenosa segundo o estudo e a apresentação inicial.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Identificação dos artigos selecionados segundo os critérios de inclusão e de exclusão definidos	22
Tabela 2 – Resumo das características dos indivíduos com malformação arteriovenosa segundo características epidemiológicas.	23
Tabela 3 – Tamanho de apresentação das Malformações Arteriovenosas	23
Tabela 4 – Classificação da drenagem venosas das Malformações Arteriovenosas	24
Tabela 5 - Distribuição dos estudos selecionados segundo o grupo de gene envolvido.	24
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene NOTCH 4 (rs_443198 e rs_915895)	25
Tabela 7 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene do cromossomo 9p21 (rs1333040 TT e rs7865618 GG).	26
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene rs1333040	26
Tabela 9 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene da IL-1	27
Tabela 10 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene do TGF-Beta	27
Tabela 11 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene VEGFA	28
Tabela 12 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene ANGPTL4.	29

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene da IL1-Beta	29
Tabela 14 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene da IL-6.	30
Tabela 15 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene da ENG e da ALK1.	30
Tabela 16 - Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene do TNF-alfa (rs361525)	31

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	17
2.1	GERAL	17
2.2	ESPECÍFICOS	17
3	MÉTODO	18
3.1	TIPO DE ESTUDO	18
3.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	18
3.3	ASPECTOS ÉTICOS	18
3.4	PICO	18
3.5	AMOSTRA	18
3.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	18
3.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	19
3.8	AVALIAÇÃO PRELIMINAR DOS ESTUDOS	19
4	RESULTADOS	21
5	DISCUSSÃO	33
6	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	36
	ANEXO	40
	ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA	40

1 INTRODUÇÃO

As Malformações Arteriovenosas (MAV's) Cerebrais são lesões vasculares complexas, nas quais o sangue arterial flui diretamente para a rede venosa, através de múltiplas comunicações fistulosas sem ter um leito capilar comunicante, que realize esse interfluxo de maneira ordenada e respeite as pressões locais no cérebro. Elas compreendem um grupo divergente de lesões, variando na sua angioarquitetura, tamanho e localização¹.

As MAV's são raras, sendo que estudos recentes revelaram que a sua incidência é de 0,89 a 2,05 casos por 100.000 pessoas/ano. Fato é que a incidência desta patologia tem aumentado ao longo dos tempos, refletindo o aumento da utilização de novas técnicas de imagem que permitem o diagnóstico de MAV's assintomáticas. A prevalência total é difícil de determinar, já que muitos casos assintomáticos não são diagnosticados, estimando-se aproximadamente 10 em cada 100.000 adultos. Estudos propõem que a incidência desse tipo de doença seja 1,9 vezes maior em homens do que em mulheres e que a idade de apresentação situa-se normalmente entre os 20 e 40 anos de idade, apesar de muitos casos manterem-se assintomáticos, seja pela falha na investigação diagnóstica, seja pela ausência de queixas relatadas pelos pacientes^{2,3}.

Essas lesões compreendem anormalidades dinâmicas – elas exibem remodelação vascular e hemodinâmica aumentada, o que contribui para várias de suas características patológicas, como efeito de massa, inflamação persistente, paredes dos vasos instáveis e hemorragia intracraniana. Existem várias teorias sobre a natureza congênita dessas lesões, incluindo a existência de uma capilaropatia proliferativa do desenvolvimento, uma disfunção no remodelamento vascular da junção entre veias e capilares e aberrações durante um estágio de absorção de numerosas veias subaracnóideas duras⁴.

Sob o ponto de vista fisiopatológico, a falta de uma maior resistência vascular criada normalmente por capilares de pequeno diâmetro, e a transmissão direta da pressão arterial para as estruturas venosas, levam a um marcado aumento do fluxo sanguíneo e resultante dilatação e tortuosidade dos vasos do nidus. O estresse hemodinâmico permanente leva a angiopatia que pode originar diversas alterações como: inversão do fluxo venoso, hipertensão venosa e hipoperfusão das regiões que circundam a malformação arteriovenosa cerebral^{5,6}.

Embora a patogênese exata das MAV's ainda não tenha sido elucidada, é claro que existe um forte componente genético ativamente presente neste processo. Essa ligação genética é especialmente forte em pacientes com MAV com defeitos vasculares congênitos conhecidos, como a Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) e a Síndrome de Sturge-Weber⁷. Estudos mais recentes estão começando a identificar polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados à formação esporádica de MAV, que estão localizados em genes responsáveis pelo processo de angiogênese e de inflamação. Os SNPs são variações da sequência de DNA que diferem entre membros de uma mesma espécie^{8, 9}.

Malformações arteriovenosas têm sido associadas com várias mutações genéticas, resultando em sua patogênese. Essas mutações genéticas alteram fatores inflamatórios, angiogênese, vasculogênese e proteínas estruturais. Mais de 860 genes são agora conhecidos por participarem do mecanismo de “*up and down regulation*” em MAV's cerebrais. Os SNPs de certos fatores angiogênicos foram associados inicialmente a MAVs cerebrais esporádicas e seu risco de ruptura^{10, 11}.

Algumas moléculas específicas afetadas pelos polimorfismos de nucleotídeos únicos são o TGF (*Transforming Growth Factor*), uma proteína glicosilada extracelular que suprime os efeitos das interleucinas e é crítica na formação das MAV's; interleucina-6 (IL-6), que contribui para a instabilidade da parede vascular por estimular a liberação de metaloproteinases da matriz (MMP) e angiopoietina-like 4 (ANGPTL4), uma glicoproteína que se acredita estar envolvida no processo de angiogênese¹².

Por outro lado, também, acredita-se que genes, moléculas e proteínas estruturais localizadas nas células endoteliais cerebrais estejam intimamente associadas ao desenvolvimento de MAVs cerebrais. O locus neurogênico Notch4, por exemplo, é membro de uma família de proteínas transmembrana com repetições do fator de crescimento endotelial extracelular. A sinalização da proteína morfogenética óssea (BMP) está para a modulação Notch4 e pensa-se que o desvio da expressão normal nesta relação pode contribuir para a formação da MAV¹³.

As metaloproteinases da matriz (MMP's), por sua vez, também parecem desempenhar papel no crescimento e na ruptura de MAV's cerebrais. Elas são enzimas proteolíticas que degradam as substâncias pericelulares, resultando em desestabilização vascular e angiogênese alterada, especialmente as do tipo 3 e 9¹⁴.

Muitos autores propõem a participação desses fatores genéticos, especialmente de polimorfismos que são vistos em um conjunto diversificado de genes, sendo pelo menos parcialmente responsável pelo desenvolvimento de MAV's esporádicas. Como os fatores inflamatórios e angiogênicos têm sido implicados no crescimento e na fisiopatologia das MAV's, não é de surpreender que polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) nestes genes estejam associados com o surgimento das malformações arteriovenosas cerebrais^{16, 6}.

Não existem fatores de risco ambientais conhecidos para o surgimento das MAV's, o que faz elas serem geralmente descritas como lesões congênitas. No entanto, existem vários estudos demonstrando que, pelo menos do ponto de vista angiográfico (exame de imagem), as MAVs podem crescer, estabilizar ou regredir, sugerindo que uma parcela apreciável do número de casos desse tipo de patologia pode, de fato, ter gênese no período pós-natal. Dessa forma, o fator genético se apresenta novamente como importante mecanismo envolvido neste processo complexo de gênese das MAV's, podendo elas surgirem esporadicamente dependendo do polimorfismo genético envolvido^{17, 18}.

Os ramos arteriais distais são os mais comumente envolvidos nas MAV's. Este local apresenta remanescentes de múltiplas comunicações inter-arteriais que cobrem a superfície cerebral durante o estado lisencefálico. Durante a 29ª semana de gestação, há regressão das estruturas arteriais originais, dando origem às artérias leptomeníngicas, sugerindo que as MAV's se originam potencialmente após esta transformação^{19, 20}.

As artérias que alimentam a lesão são tipicamente dilatadas, espessadas e com hipoplasia da lâmina média e elástica. Os vasos de drenagem venosa da lesão apresentam espessamento da parede e hipoplasia muscular e elástica^{20, 2}.

No que tange às manifestações clínicas dessa patologia, a hemorragia cerebral é a apresentação sintomática mais comum, em 38-71% dos pacientes. Segue-se a epilepsia, apesar de muito menos frequente. Contudo, com o aumento da disponibilidade de meios de diagnóstico não invasivos, cada vez mais se detectam MAV's assintomáticas, mudando o padrão ocorrido há algumas décadas em que mais de 70% se apresentavam sintomáticas com hemorragia cerebral, aquando do diagnóstico. A sintomatologia é muito heterogênea, refletindo a variedade anatômica, de localização e da angioarquitetura das MAV's^{21, 1}.

Embora causem apenas 2 a 4% das hemorragias cerebrais, as MAV's representam cerca de um terço dos AVC's hemorrágicos em adultos jovens. Cerca de 18% dos pacientes sem hemorragia prévia sofrem hemorragia subsequente num intervalo médio de 8,2 anos de observação. As taxas de mortalidade e morbidade permanentes causadas por hemorragia variam entre 5 a 25% e entre 10 a 40% respectivamente. Vários fatores de risco independentes associam-se a hemorragia como: tamanho reduzido, drenagem venosa profunda, localização profunda e infratentorial, baixo número de veias de drenagem, associação com hipertensão, gênero masculino e associação a aneurismas nas artérias aferentes, nidus e veias de drenagem. O risco total de hemorragia varia entre 0,9-34,4%, com um risco anual de hemorragia de 2-4%, dependendo da presença ou não de fatores de risco²².

A segunda apresentação sintomática mais comum é a epilepsia. Entre 18 a 40% dos pacientes são diagnosticados devido às convulsões, contudo, menos de 1% de todos os episódios convulsivos são provocados por MAV's. As características associadas com epilepsia incluem tamanho grande, localização no território da artéria cerebral média e localização cortical do nidus²³.

Outros sintomas menos frequentes incluem cefaleia crônica, em 6-14% dos pacientes e défices neurológicos focais devido ao efeito de massa ou distúrbios hemodinâmicos, como roubo vascular, em 3-15% dos pacientes. A proporção de pacientes com diagnóstico acidental de MAV's tem crescido desde cerca de 2% nos primeiros estudos sobre MAV's até cerca de 10% em estudos contemporâneos²⁴.

Nota-se, diante do exposto, o complexo processo de gênese das malformações arteriovenosas cerebrais e o envolvimento do fator genético, especialmente dos polimorfismos de nucleotídeos únicos, nesse mecanismo, justificando os estudos voltados à elucidação desse processo. Uma vez encontrado os fatores que contribuem diretamente para este processo, mais facilmente existirão técnicas e modalidades terapêuticas que possam melhor abordar o paciente portador de MAV, melhorando sua sobrevida e prognóstico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Analisar a relação de polimorfismos genéticos específicos como fatores de risco para o desenvolvimento de Malformações Arteriovenosas (MAVs) cerebrais.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar se a presença de polimorfismos genéticos dos genes NOTCH4, VEGFA, ANGPTL4, ALK1, ENG, Gene 9p21, IL-1, IL-17, TGF, IL-6 e TNF-Alpha contribui para o surgimento de MAVs em pacientes;

- Descrever a idade média dos pacientes portadores de MAVs nos estudos encontrados;

- Caracterizar o sexo mais acometido;

- Descrever o tamanho médio das MAVs nestes pacientes;

- Descrever o padrão de drenagem venosa da malformação arteriovenosa nos pacientes;

- Caracterizar os genes pertencentes ao grupo relacionado à angiogênese e ao grupo relacionado ao processo inflamatório;

- Descrever as principais manifestações clínicas nos pacientes portadores de MAVs.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

O presente trabalho foi conduzido sob a forma de revisão sistemática da literatura, em acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*).

3.2 Local do Estudo

A pesquisa foi realizada no Centro Universitário do Estado do Pará (CEMEC/CESUPA), no bairro do Souza, município de Belém, estado do Pará.

3.3 Aspectos Éticos

Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura sobre o tema, não houve necessidade de submeter o projeto ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Estado do Pará (CEP/CESUPA).

Não foi necessário o uso de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tendo em vista que a coleta de dados foi realizada apenas com busca ativa em bases de dados validadas, tendo sido utilizado Protocolo de Pesquisa validado (ANEXO A).

3.4 PICO

Conforme pré-determinado antes de se iniciar a pesquisa, determinou-se que a população estudada corresponderia aos pacientes portadores de Malformações Arteriovenosas (MAVs) Cerebrais, cuja intervenção/exposição seria a presença dos polimorfismos genéticos específicos, tendo como controle os pacientes sem a malformação arteriovenosa e, de possíveis desfechos, identificar se a presença do polimorfismo genético nos pacientes com malformações traria mais sintomas na apresentação clínica da MAV.

3.5 Amostra

A pesquisa foi realizada na base de dados MedLine e, na busca, foram utilizados os seguintes termos/descriptores em Ciências da Saúde, na língua inglesa, na pesquisa do título: polimorfismo genético, malformação arteriovenosa, polimorfismo de nucleotídeo único, ligação genética, malformação arteriovenosa cerebral, sangramento, convulsão e cefaleias. No

rastreamento das publicações, foram utilizados os operadores “AND”, “OR” e “NOT”, de modo a combinar os termos/descriptores acima citados.

3.6 Critérios de Inclusão

No estudo, foram incluídas as pesquisas que analisassem a relação entre polimorfismos genéticos e a presença de malformações arteriovenosas cerebrais (bem como suas manifestações clínicas), sendo escolhidos estudos do tipo caso-controle, onde, na metodologia da pesquisa, ficassem comprovados os testes genéticos utilizados para identificação do polimorfismo e a presença da MAV em exame de imagem (documentado nos prontuários dos pacientes).

Foram incluídos artigos originais, na língua inglesa, publicados entre janeiro de 2000 a janeiro de 2019.

3.7 Critérios de Exclusão

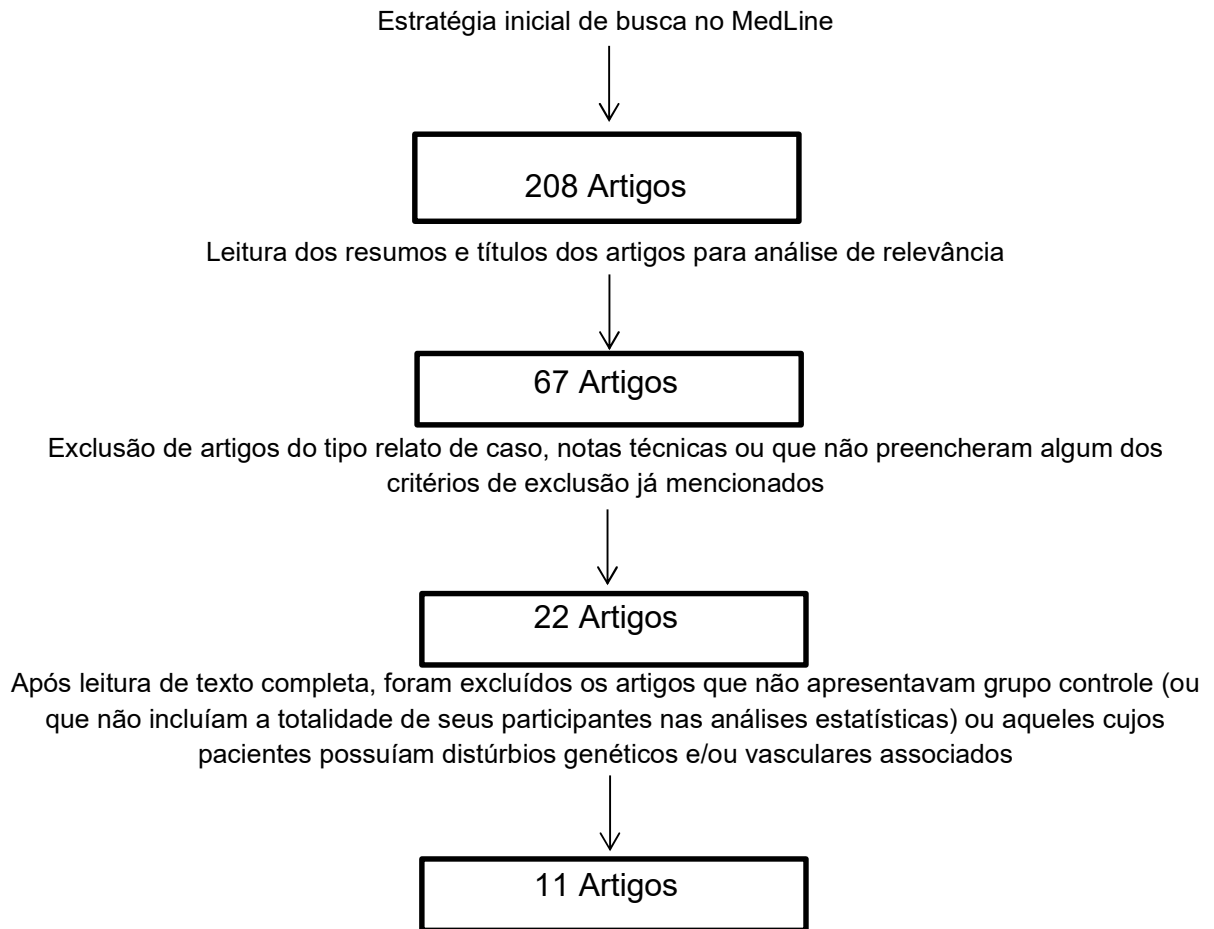
Foram excluídos, desta pesquisa, todos os estudos experimentais, revisões de literatura, relatos de caso ou publicações que não tivessem relação direta com o assunto do trabalho. Revisões sistemáticas com meta-análise também foram excluídas, a fim de evitar o viés de duplicação de informações, caso os artigos aqui incluídos também tivessem sido utilizados nesses estudos.

3.8 Avaliação Preliminar dos Estudos

A busca dos dados se deu entre janeiro de 2018 a janeiro de 2019, tendo a última busca sido realizada em 13/01/2019. Foram resgatadas 208 publicações originais.

Os seguintes termos/descriptores em Ciências da Saúde, na língua inglesa, foram utilizados pelos autores na busca dos títulos: polimorfismo genético, malformação arteriovenosa, polimorfismo de nucleotídeo único, ligação genética, malformação arteriovenosa cerebral, sangramento, convulsão e cefaleias. Foram encontradas 208 publicações, das quais se seguiu da seguinte forma.

Fluxograma Ilustrativo da Busca Realizada



4 RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019, foi realizada a busca ativa em base de dados validada (MedLine) para seleção dos artigos que preenchiam os critérios de inclusão do presente trabalho. Do total de 208 artigos encontrados, apenas 11 realmente preencheram os critérios pré-estabelecidos e, assim, foram incluídos nesta pesquisa (Tabela 1).

Tabela 1 – Identificação dos artigos selecionados segundo os critérios de inclusão e de exclusão definidos.

País	Autores	Ano	Casos (n)	Controles (n)
Alemanha	Delev et al.	2017	129	192
Brasil	Franciscatto et al.	2016	62	96
Itália	Sturiale et al.	2014	206	171
Itália	Sturiae et al.	2013	78	103
Itália	Fontanella et al.	2012	101	210
China	Jiang et al.	2011	53	120
China	Chen et al.	2011	319	333
Estados Unidos	Mikhak et al.	2011	216	246
Estados Unidos	Kim et al.	2009	235	255
Estados Unidos	Kim et al.	2008	79	215
Estados Unidos	Pawlikowska et al.	2005	177	129

Dentre os estudos encontrados e que fizeram parte desta pesquisa, encontrou-se que a idade média dos pacientes portadores de Malformações Arteriovenosas (MAVs) cerebrais foi de 35 a 40 anos (com desvio padrão que se encontra nesse intervalo). Do mesmo modo, os estudos, em sua maioria, incluíram pacientes da Europa. Ásia e América do Sul principalmente (Tabela 2).

Tabela 2 – Resumo das características dos indivíduos com malformação arteriovenosa segundo características epidemiológicas.

Características	n	%	Estudo(s)
Idade média			
< 35	03	27,3	5, 6 e 9
35 - 40	04	36,4	1, 3, 7 e 8
41 - 45	03	27,3	2, 10 e 11
≥ 46	01	9,0	4
Origem geográfica			
Europa			
Ásia			
América do Sul			

Dos 11 artigos analisados, a maioria dos pacientes apresentou MAVs com tamanho médio entre 3 e 6 cm, conforme analisado pelos autores das publicações (Tabela 3).

Tabela 3 – Tamanho de apresentação das Malformações Arteriovenosas.

Tamanho	Média (%)	N	%	Estudo(s)
< 3 cm	36,8	03	27,2	5, 6, e 9
3 – 6 cm	48,1	06	54,5	1, 2, 3, 4, 8 e 11
> 6 cm	33,9	02	18,2	7 e 10

Em relação à drenagem venosa dessas MAVs, mais da metade dos pacientes analisados em todas as publicações possuíam drenagem do tipo superficial. Aqui se destaca a porcentagem maior que 50% para esses pacientes, demonstrando

que, ainda que a patologia compreenda um processo de angiogênese e de inflamação intensos, os pacientes estudados tinham drenagem superficial (Tabela 4).

Tabela 4 – Classificação da drenagem venosas das Malformações Arteriovenosas.

Drenagem Venosa	Média (%)	N	%	Estudo(s)
Superficial	52,8	06	54,5	1, 2, 3, 4, 8 e 9
Profunda	39,3	04	36,3	5, 6, 7 e 10
Ambas	34,2	01	9,1	11

Para fins didáticos e reunindo os dados validados pelos 11 estudos aqui incluídos, dividiu-se os genes estudados em 2 grandes grupos que influenciam diretamente a fisiopatologia das Malformações Arteriovenosas Cerebrais: o grupo dos genes ligados à angiogênese e o grupo dos genes pró-inflamatórios. Nota-se que, sobremaneira, genes ligados à angiogênese principalmente também possam ter papel no processo inflamatório gerado, mas sua função está mais ativamente ligada à angioarquitetura das MAVs geradas. A maioria dos estudos identificou genes pró-inflamatórios (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos estudos selecionados segundo o grupo de gene envolvido.

Característica	n	%	Estudo(s)
Grupo de gene			
Pró-inflamatório	07	63,6	2, 3, 4, 5, 8, 9 e 11
Angiogênese	04	36,4	1, 6, 7 e 10

Todos os artigos identificaram, dentro do grupo de genes envolvidos e estudados, pelo menos 2 polimorfismos específicos relacionados à gênese das Malformações Arteriovenosas Cerebrais e suas manifestações clínicas mais comuns. Dessa forma, dividiu-se, para todos os seguintes, entre pacientes com MAVs e do grupo controle que possuíam nenhum, 1 ou 2 ou mais polimorfismos comprovados.

Para os pacientes do grupo MAV portadores do gene NOTCH4, nota-se a forte relação entre ter o gene e seu polimorfismo correspondente na gênese da MAV, especialmente porque, pelo menos, 2 polimorfismos estiveram presentes em quase que 90% dos pacientes com MAVs (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou \geq 2) de genótipos de risco para o gene NOTCH 4 (rs_443198 e rs_915895).

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 129)	Grupo Controle (n = 192)	p valor (<0,05)
0 (n = 154)	20 (12,9%)	134 (87,1%)	0,051
1 (n = 80)	31 (38,75%)	49 (61,25%)	0,047
\geq 2 (n = 87)	78 (89,6%)	9 (10,4%)	0,022

No grupo dos pacientes portadores de MAVs e com o gene 9p21 identificado (com seus polimorfismos correspondentes), a maioria dos pacientes apresentou 1 polimorfismo de risco, demonstrando certa relação com a presença do genótipo de risco e ser portador da MAV (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou \geq 2) de genótipos de risco para o gene do cromossomo 9p21 (rs1333040 TT e rs7865618 GG).

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 206)	Grupo Controle (n = 171)	OR (95% IC)
0 (n = 189)	86 (45,5%)	103 (54,5%)	Referência
1 (n = 179)	113 (63,1%)	66 (26,8%)	1,93 (1,28 – 2,92)
\geq 2 (n = 9)	7 (77,7%)	2 (22,2%)	2,97 (0,61 – 14,5)

Para os pacientes do grupo MAV portadores do gene rs1333040, nota-se a forte relação entre ter o gene e seu polimorfismo correspondente na gênese da MAV, especialmente porque, pelo menos, 2 polimorfismos estiveram presentes em mais que 85% dos pacientes com MAVs (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou \geq 2) de genótipos de risco para o gene rs1333040.

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 78)	Grupo Controle (n = 103)	p valor (<0,05)
0 (n = 38)	7 (18,4%)	31 (81,6%)	-
1 (n = 104)	38 (36,5%)	66 (63,5%)	0,059
\geq 2 (n = 49)	43 (87,7%)	6 (12,2%)	0,031

Neste gene em específico, fato interessante de ser notado é que mais que 70% dos pacientes que apresentaram 1 polimorfismo eram pacientes do grupo controle, não portadores de MAVs. Da mesma forma, ter 2 polimorfismos ou mais esteve associado à presença da MAV, mas estatisticamente não tão significativo

quando comparado com os pacientes do grupo controle que possuíam 2 ou mais polimorfismos deste gene (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene da IL-1.

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 101)	Grupo Controle (n = 210)	p valor (<0,05)
0 (n = 146)	48 (32,8%)	98 (67,1%)	0,042
1 (n = 145)	42 (28,9%)	103 (71%)	0,055
≥ 2 (n = 20)	11 (55%)	9 (45%)	0,029

Neste grupo, também, nota-se a associação entre ter pelo menos 1 polimorfismo e apresentar a MAV. De todo o modo, no grupo controle, mais da metade dos pacientes possuía, pelo menos, 1 polimorfismo e não teve a MAV como desfecho (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene do TGF-Beta.

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 53)	Grupo Controle (n = 120)
0 (n = 45)	8 (17,7%)	37 (82,2%)
1 (n = 83)	29 (34,9%)	54 (65%)
≥ 2 (n = 45)	16 (35,5%)	29 (64,4%)

Para os pacientes do grupo MAV portadores do gene VEGFA, nota-se a forte relação entre ter o gene e seu polimorfismo correspondente na gênese da MAV, especialmente porque, pelo menos, 2 polimorfismos estiveram presentes em quase que 90% dos pacientes com MAVs. Notou-se também que de todos os pacientes do grupo MAV, mais de 80% dos pacientes possuíam, pelo menos, 1 polimorfismo. (Tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene VEGFA.

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 313)	Grupo Controle (n = 331)	p valor (<0,05)
0 (n = 262)	0 (0%)	262 (100%)	0,048
1 (n = 328)	266 (81%)	62 (18,9%)	0,021
≥ 2 (n = 47)	42 (89,3%)	5 (10,6%)	0,013

No grupo dos pacientes com MAV e portadores do gene ANGPTL4, observou-se a forte relação entre ter o gene e seu polimorfismo correspondente na gênese da MAV, especialmente porque este gene está ligado ao processo de angiogênese. Tal fato pode ser comprovado pela presença de, pelo menos, 1 polimorfismo em mais 80% dos pacientes portadores de MAV (Tabela 12).

Tabela 12 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene ANGPTL4.

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 216)	Grupo Controle (n = 246)	p valor (<0,05)
0 (n = 220)	22 (10%)	198 (90%)	0,046
1 (n = 170)	138 (81,1%)	32 (18,8%)	0,036
≥ 2 (n = 72)	56 (77,7%)	16 (22,2%)	0,031

Para o gene da IL1-Beta, observou-se que mais da metade dos pacientes do grupo controle possuía 1 polimorfismo do gene e, ainda assim, sem MAV documentada presente. Ainda assim, no grupo MAV, aproximadamente 40% dos pacientes não possuíam nenhum polimorfismo (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene da IL1-Beta.

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 235)	Grupo Controle (n = 255)
0 (n = 201)	91 (45,2%)	110 (54,7%)
1 (n = 231)	103 (44,5%)	128 (55,4%)
≥ 2 (n = 58)	41 (70,6%)	17 (29,3%)

Neste grupo, também, nota-se a associação entre ter pelo menos 1 polimorfismo e apresentar a MAV. De todo o modo, no grupo controle, mais da metade dos pacientes não possuía nenhum polimorfismo e, conseqüentemente, não teve a MAV como desfecho. Logo, não ter este polimorfismo é bom preditor para não apresentar a MAV. (Tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene da IL-6.

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 75)	Grupo Controle (n = 205)
0 (n = 137)	2 (1,4%)	135 (98,5%)
1 (n = 123)	58 (47,1%)	65 (52,8%)
≥ 2 (n = 20)	15 (75%)	5 (25%)

Para os pacientes do grupo MAV portadores dos genes da ENG e da ALK1, nota-se a forte relação entre ter o gene e seu polimorfismo correspondente na gênese da MAV, especialmente porque, pelo menos, 2 polimorfismos estiveram presentes em mais que 55% dos pacientes com MAVs (Tabela 15).

Tabela 15 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene da ENG e da ALK1.

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 164)	Grupo Controle (n = 129)
0 (n = 59)	23 (38,9%)	36 (61,1%)
1 (n = 147)	91 (61,9%)	56 (38%)
≥ 2 (n = 87)	50 (57,4%)	37 (42,5%)

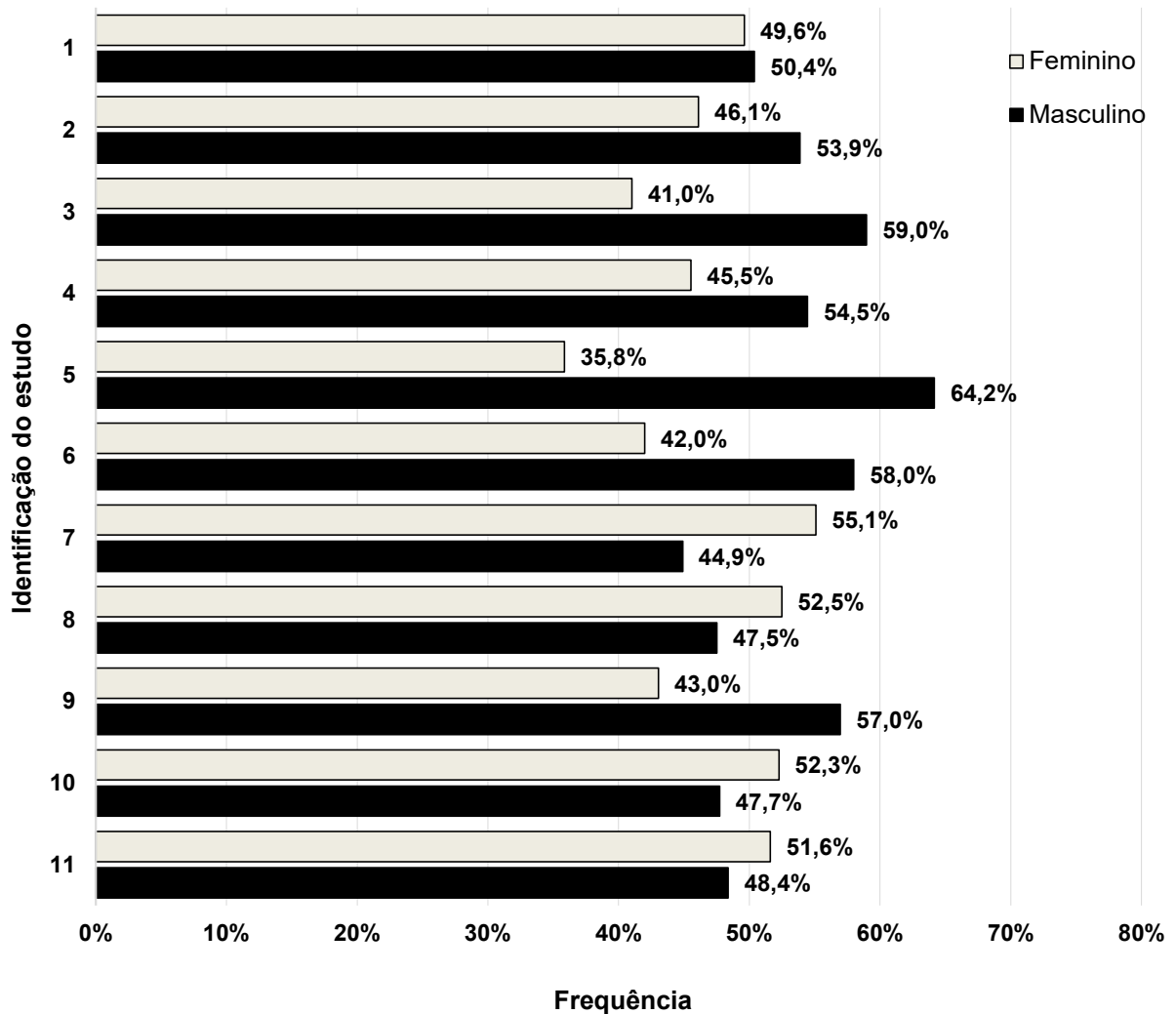
Neste grupo, por outro lado, mais de 60% dos pacientes apresentaram 1 polimorfismo do gene estudado e não apresentaram a MAV como desfecho. O mesmo se observa para os pacientes do grupo controle que possuíam 2 polimorfismos e não tiveram MAV documentada (Tabela 16).

Tabela 16 – Distribuição dos pacientes portadores de MAVs e os Controles de acordo com número (0, 1 ou ≥ 2) de genótipos de risco para o gene do TNF-alfa (rs361525).

Número de genótipos de risco	Grupo MAVs (n = 62)	Grupo Controle (n = 96)	p valor (<0,05)
0 (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)	0,042
1 (n = 140)	54 (38,5%)	86 (61,4%)	0,048
≥ 2 (n = 18)	8 (44,4%)	10 (55,5%)	0,369

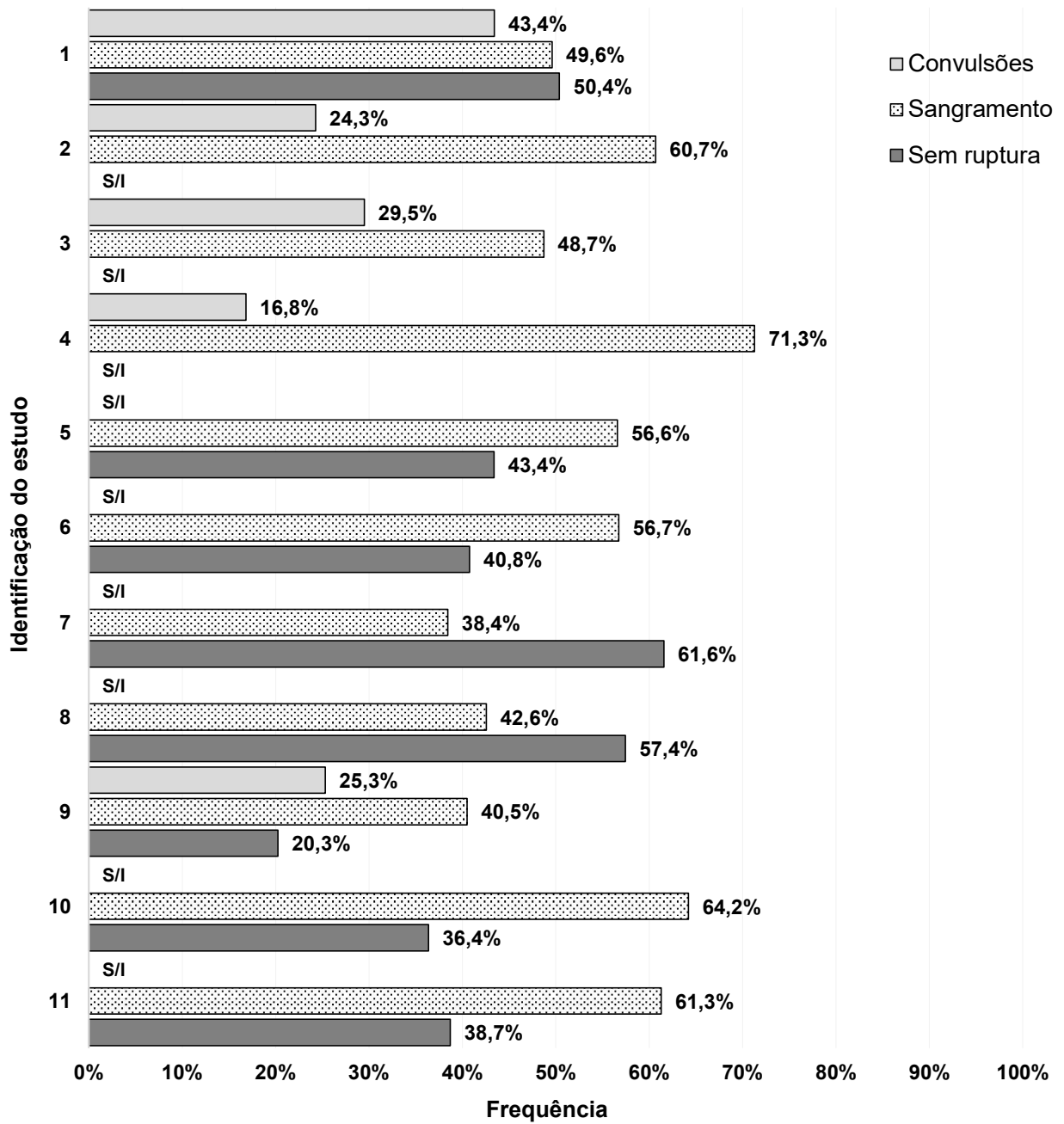
Nesta pesquisa, dos 11 artigos incluídos na busca final e posterior análise dos dados, observou que o sexo masculino foi o mais acometido pelas Malformações Arteriovenosas Cerebrais em mais de 60% dos estudos. Apenas 4 estudos (36,3%) mostraram o sexo feminino sendo o mais acometido. No entanto, nota-se que, nestes estudos, a diferença estatística entre sexo feminino e sexo masculino acometidos foi de, no máximo, 10,2% (Figura 1).

Figura 1 – Distribuição dos indivíduos com malformação arteriovenosa segundo o estudo e o sexo.



Na abordagem das principais manifestações clínicas dos pacientes portadores de MAVs e com seus polimorfismos genéticos específicos presentes, observou-se que a hemorragia é a condição clínica mais frequente na apresentação desses pacientes cujos genótipos de risco eram documentados. Paralelo a isso, nota-se também que boa parte dos pacientes apresentaram MAVs sem ruptura, indicando que, ter pelo menos um polimorfismo genético confirmado, está muito mais relacionado à apresentação hemorrágica dessas condições do que de outras manifestações, como convulsões (Figura 2).

Figura 2. Distribuição dos indivíduos com malformação arteriovenosa segundo o estudo e a apresentação inicial.



5 DISCUSSÃO

A fisiopatologia das MAVS cerebrais ainda é pouco entendida, mas reconhece-se atualmente que a maioria delas é esporádica e causada por anormalidades vasculares embrionárias congênitas durante o desenvolvimento, especialmente por fatores inflamatórios e genéticos associados a este processo. Isso sugere, sobremaneira, que a genética pode ter um papel significativo na ocorrência de MAVs²⁵.

Dentre os genes estudados nesta pesquisa, a maior parte dos estudos validou a relação direta entre genes relacionados à angiogênese e à inflamação como possíveis participantes deste processo, de modo que há relação dos polimorfismos do NOTCH-4, 9p21, VEGFA, ANGPTL4, ENG e ALK-1 com a gênese dessa doença. Uma visão predominante é que a fisiopatologia da MAV é governada, em grande parte, por desarranjos hemodinâmicos, imposto por lesões congênitas que sinergizam com os fatores angiogênicos e pró-inflamatórios já descritos²⁶.

A apresentação clínica, de todo o modo, acaba sendo influenciada pela presença de polimorfismos genéticos específicos envolvidos na fisiopatologia desta condição. Sabe-se que a malformação arteriovenosa (MAV) cerebral é uma importante causa de hemorragia intracraniana em adultos jovens e também representa aproximadamente 1,4% a 2% de todos os acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos²⁷

A variação genética pode influenciar na patogênese e no curso clínico das MAV's, ao passo que pacientes com esta patologia têm entre 2 e 6% de probabilidade média anual de sofrer uma hemorragia intracraniana com risco de vida²⁸. O risco de apresentação hemorrágica espontânea varia amplamente, dependendo de fatores clínicos e da angioarquitetura (podendo, em alguns casos, chegar até 30%²⁸).

Neste estudo, observou-se que em mais de 80% dos artigos selecionados, a principal forma de apresentação da MAV nos pacientes foi a hemorragia. Além disso, sintomas como convulsões ou até mesmo cefaleias também estiveram presentes. Por outro lado, em aproximadamente 20% dos artigos, notou-se que os pacientes estudados apresentaram MAVs que não romperam, contribuindo para o achado de que, ainda que fatores específicos relacionados à angiogênese e à inflamação estejam envolvidos, não necessariamente estes pacientes terão a hemorragia ou qualquer outro sintoma como desfecho²⁹.

Outro aspecto importante diz respeito aos fatores específicos relacionados à gênese da MAV. As malformações arteriovenosas cerebrais (MAVs) são caracterizadas por angiogênese excessiva e remodelamento vascular, que implica na sua angioarquitetura e, conseqüentemente, na sua drenagem venosa. Alguns estudos validam os mecanismos da expressão de vários componentes da angiogênese e das vias inflamatórias no tecido da MAV³⁰.

Essas duas formas de expressão (relacionada à angiogênese e à inflamação) estão presentes nos artigos selecionados, uma vez que os achados da pesquisa mostraram índices de aproximadamente 63,6 % de estudos que validam o papel das citocinas pró-inflamatórias e 36,4% de estudos que validam o polimorfismo dos genes relacionados à angiogênese nesse processo. Nota-se, então, que a inflamação e os fatores responsáveis pela angiogênese local estão associados ao surgimento e à progressão e ruptura das MAVs³¹.

Na população estudada, a média de idade dos pacientes portadores de MAVs se encontra entre 35 e 40 anos. Alguns estudos postulam que a maior faixa etária acometida está entre os 30 e 35 anos de idade, de fato que a MAV seja descoberta quando estes pacientes apresentam alguma manifestação clínica evidente (principalmente relacionadas à ruptura da malformação). Quando achada esporadicamente em pacientes sem hemorragia, esses apresentam media de idade de 33 anos³².

No que diz respeito à drenagem venosa desta condição, a maioria dos pacientes do grupo MAV apresentou drenagem venosa do tipo superficial. De fato, mais de um terço das malformações estão abaixo da superfície cortical e dois terços tem a drenagem venosa superficial³³. Porém, quando essa drenagem se apresenta em topografia profunda há uma maior chance de sangramento³⁴.

Em relação ao tamanho dessas malformações arteriovenosas cerebrais, a maior parte dos pacientes apresentou MAV medindo entre 3-6 centímetros. Existem estudos que ratificam o tamanho médio desta patologia situar-se exatamente nessa faixa, ao passo que tamanhos menores ou maiores das MAVs estão relacionados à expressão dos fatores envolvidos neste processo já referidos e às condições próprias do indivíduo. Estudo recente também afirma que o tamanho das MAVs é, na maioria dos casos, de 3 cm com desvio +/- 1.6^{35,36}.

6 CONCLUSÃO

As Malformações Arteriovenosas (MAVs) Cerebrais compreendem uma condição clínica rara, acometendo indivíduos mundo afora. A população estudada demonstrou que, atualmente, a maioria dos casos de MAVs acomete o sexo masculino (ainda que com pouca diferença na proporção de casos entre homens e mulheres), tem apresentação que inclui a ruptura e sangramento da MAV, bem como outros sintomas também presentes (incluindo-se a cefaleia e as convulsões, por exemplo).

Os fatores genéticos têm papel cada vez mais reconhecido na gênese dessa condição clínica, uma vez que os polimorfismos genéticos aqui estudados demonstraram ter relação direta com o surgimento da MAV, principalmente porque os pacientes que apresentaram ao menos um dos polimorfismos, em geral, estiveram mais sujeitos a tal condição.

Dentre as dificuldades encontradas, destacam-se algumas limitações, como ausência de polimorfismos com nucleotídeos equivalentes, restrição populacional, amostras pequenas e escassez de estudos que tenham sido conduzidos com métodos similares na investigação do polimorfismo, bem como de outros genes que também possam estar envolvidos nesse processo.

Assim, é importante que novas pesquisas nesta área possam ser realizadas, a fim de validar ainda mais os ensaios que se dispõem a investigar, mais especificamente, o papel dos polimorfismos genéticos na gênese das malformações arteriovenosas cerebrais. Reconhece-se, aqui, que os fatores genéticos estão envolvidos nesse processo e que seu melhor entendimento auxiliará na eleição de medidas terapêuticas-diagnósticas adequadas para os pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

- 1 Ding D. Pathobiology of cerebral arteriovenous malformations: correlating genetic polymorphisms to clinical presentation and nidus angioarchitecture. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 38(1):75.
- 2 Morales-Valero SF, Bortolotti C, Sturiale C, Lanzino G. Are parenchymal AVMs congenital lesions?. *Neurosurg Focus.* 2014 Sep; 37(3):E2.
- 3 Kim H, Hysi PG, Pawlikowska L, Poon A, Burchard EG, Zaroff JG. Common variants in interleukin-1-Beta gene are associated with intracranial hemorrhage and susceptibility to brain arteriovenous malformation. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(2):176-82.
- 4 Sturiale CL, Puca A, Sebastiani P, Gatto I, Albanese A, Di Rocco C, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with sporadic brain arteriovenous malformations: where do we stand?. *Brain.* 2013 Feb; 136(Pt 2):665-81.
- 5 Mouchtouris N, Jabbour PM, Starke RM, Hasan DM, Zanaty M, Theofanis T, et al. Biology of cerebral arteriovenous malformations with a focus on inflammation. *J Cereb Blood Flow Metabolism.* 2014 nov; 35(2):167-75.
- 6 Kremer PH, Koeleman BP, Pawlikowska L, Weinsheimer S, Bendjilali N, Sidney S, et al. Evaluation of genetic risk loci for intracranial aneurysms in sporadic arteriovenous malformations of the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 May; 86(5):524-9
- 7 Ramey WL, Martirosyan NL, Zabramski JM, Spetzler RF, Kalani MY. A hierarchical model for the development of cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Nov; 126:126-9
- 8 Kremer PH, Koeleman BP, Rinkel GJ, Diekstra FP, van den Berg LH, Veldink JH, et al. Susceptibility loci for sporadic brain arteriovenous malformation: a replication study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Jul; 87(7):693-6.
- 9 Delev D, Pavlova A, Grote A, Boström A, Höllig A, Schramm J, et al. NOTCH4 gene polymorphisms as potential risk factors for brain arteriovenous malformation development and hemorrhagic presentation. *J neurosurgery.* 2017 May; 126(5):1552-1559.
- 10 Weinsheimer S, Bendjilali N, Nelson J, Guo DE, Zaroff JG, Sidney S, et al. Genome-wide association study of sporadic brain arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Sep; 87(9):916-23.
- 11 Bendjilali N, Kim H, Weinsheimer S, Guo DE, Kwok P-Y, et al. A Genome-Wide Investigation of Copy Number Variation in Patients with Sporadic Brain Arteriovenous Malformation. *PLoS ONE.* 2013; 8(10): e71434
- 12 Bendjilali N, Nelson J, Weinsheimer S, Sidney S, Zaroff JG, Hetts SW, et al. Common variants on 9p21.3 are associated with brain arteriovenous malformations

with accompanying arterial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Nov; 85(11):1280-3

13 Sturiale CL, Fontanella MM, Gatto I, Puca A, Giarretta I, D'Arrigo S. Association between polymorphisms rs1333040 and rs7865618 of chromosome 9p21 and sporadic brain arteriovenous malformations. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37(4):290-5

14 Boshuisen K, Brundel M, de Kovel CGF, Letteboer TG, Rinkel GJE, Westermann CJJ. Polymorphisms in ACVRL1 and endoglin genes are not associated with sporadic and HHT-related brain AVMs in Dutch patients. *Transl Stroke Res*. 2013 Jun; 4(3):375-378

15 Sturiale CL, Gatto I, Puca A, D'Arrigo S, Giarretta I, Albanese A, et al. Association between the rs1333040 polymorphism on the chromosomal 9p21 locus and sporadic brain arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Sep; 84(9):1059-62

16 Fontanella M, Rubino E, Crobeddu E, Gallone S, Gentile S, Garbossa D, et al. Brain arteriovenous malformations are associated with interleukin-1 cluster gene polymorphisms. *Neurosurgery*. 2012 Jan; 70(1):12-7.

17 Westbroek EM, Pawlikowska L, Lawton MT, McCulloch CE, Young WL, Kim H. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism predicts worse functional outcome after surgery in patients with unruptured brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2012 Aug; 43(8):2255-7.

18 Gong ZP, Qiao ND, Gu YX, Song JP, Li PL, Qiu HJ, et al. Polymorphisms of VEGFA gene and susceptibility to hemorrhage risk of brain arteriovenous malformations in a Chinese population. *Acta Pharmacol Sin*. 2011 Aug;32(8):1071-7

19 Jiang N, Li X, Qi T, Guo S, Liang F, Huang Z. Susceptible gene single nucleotide polymorphism and hemorrhage risk in patients with brain arteriovenous malformation. *J Clin Neurosci*. 2011 Sep; 18(9):1279-81.

20 Chen H, Gu Y, Wu W, Chen D, Li P, Fan W. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor A gene and susceptibility to sporadic brain arteriovenous malformation in a Chinese population. *J Clin Neurosci*. 2011 Apr;18(4):549-53.

21 Mikhak B, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Poon A, Kwok PY, Lawton MT, et al. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) gene polymorphisms and risk of brain arteriovenous malformations. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(4):338-45.

22 Zhao Y, Li P, Fan W, Chen D, Gu Y, Lu D, et al. The rs522616 polymorphism in the matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) gene is associated with sporadic brain arteriovenous malformation in a Chinese population. *J Clin Neurosci*. 2010 Dec;17(12):1568-72.

- 23 Weinsheimer S, Kim H, Pawlikowska L, Chen Y, Lawton MT, Sidney S, et al. EPHB4 gene polymorphisms and risk of intracranial hemorrhage in patients with brain arteriovenous malformations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009 Oct;2(5):476-82
- 24 Su H, Kim H, Pawlikowska L, Kitamura H, Shen F, Cambier S, et al. Reduced expression of integrin alphavbeta8 is associated with brain arteriovenous malformation pathogenesis. *Am J Pathol*. 2010 Feb;176(2):1018-27.
- 25 Ge M, Du C, Li Z, Liu Y, Xu S, Zhang L, et al. Association of ACVRL1 Genetic Polymorphisms with Arteriovenous Malformations: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *World neurosurgery*. 2017 Dec; 108:690-69.
- 26 Kim H, Marchuk DA, Pawlikowska L, Chen Y, Su H, Yang GY, et al. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:199-206.
- 27 Rangel-Castilla L, Russin JJ, Martinez-Del-Campo E, Soriano-Baron H, Spetzler RF, Nakaji P. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: a review of current concepts and future trends in treatment. *Neurosurg Focus*. 2014 Sep; 37(3):E1.
- 28 Kim H, Pawlikowska L, Chen Y, Su H, Yang GY, Young WL. Brain arteriovenous malformation biology relevant to hemorrhage and implication for therapeutic development. *Stroke*. 2009 Mar;40(3 Suppl):S95-7.
- 29 Kim H, Hysi PG, Pawlikowska L, Choudhry S, González Burchard E, Kwok PY. Population stratification in a case-control study of brain arteriovenous malformation in Latinos. *Neuroepidemiology*. 2008;31(4):224-8.
- 30 Sun B, Qiu H, Zhao F, Qiao N, Fan W, Lu D, et al. The rs9509 polymorphism of MMP-9 is associated with risk of hemorrhage in brain arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2012 Sep; 19(9):1287-90
- 31 Inoue S, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, et al. Combination of linkage and association studies for brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2007 Apr;38(4):1368-70.
- 32 Chen Y, Pawlikowska L, Yao JS, Shen F, Zhai W, Achrol AS, et al. Interleukin-6 involvement in brain arteriovenous malformations. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):72-80.
- 33 Pawlikowska L, Tran MN, Achrol AS, Ha C, Burchard E, Choudhry S, et al. Polymorphisms in transforming growth factor-beta-related genes ALK1 and ENG are associated with sporadic brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2278-80.
- 34 Young WL, Yang GY. Are there genetic influences on sporadic brain arteriovenous malformations? *Stroke*. 2004 Nov;35(11 Suppl 1):2740-5.

35 Pawlikowska L1, Tran MN, Achrol AS, McCulloch CE, Ha C, Lind DL, et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory and angiogenic pathways and the risk of hemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2294-300.

36 Franciscatto AC, Ludwig FS, Matte US, Mota S, Stefani MA. Replication Study of Polymorphisms Associated With Brain Arteriovenous Malformation in a Population From South of Brazil. *Cureus*. 2016 Feb 24;8(2):e508.

ANEXO A – Protocolo de Pesquisa - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (2009) – Traduzido.

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	