

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

ALEXANDRE MARTINS CUNHA

QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM A FORMA FAMILIAR E A FORMA
ESPORÁDICA DE MALFORMAÇÃO CAVERNOSA CEREBRAL DA COORTE DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

RIO DE JANEIRO

2025

Alexandre Martins Cunha

QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM A FORMA FAMILIAR E A FORMA
ESPORÁDICA DE MALFORMAÇÃO CAVERNOSA CEREBRAL DA COORTE DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Rio de Janeiro, como requisito
parcial à obtenção do título de Doutor em
Ciências Cirúrgicas

Orientador: Prof. Jorge Paes Barreto Marcondes de Souza

Rio de Janeiro

2025

Alexandre Martins Cunha

CIP - Catalogação na Publicação

C972q Cunha, Alexandre Martins
Qualidade de vida em pacientes com a forma familiar e a forma esporádica de malformação cavernosa cerebral da coorte do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Alexandre Martins Cunha. -- Rio de Janeiro, 2025.
70 f.

Orientador: Jorge Paes Barreto Marcondes de Souza.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Ciências Cirúrgicas, 2025.

1. Qualidade de vida. 2. Medidas de resultados relatados pelo paciente. 3. Angioma cavernoso. 4. Malformações vasculares do sistema nervoso central. I. Souza, Jorge Paes Barreto Marcondes de, orient. II. Título.

QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM A FORMA FAMILIAR E A FORMA
ESPORÁDICA DE MALFORMAÇÃO CAVERNOSA CEREBRAL DA COORTE DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Rio de Janeiro, como requisito
parcial à obtenção do título de Doutor em
Ciências Cirúrgicas

Aprovada no dia 26 de fevereiro de 2025.

Prof. Jorge Paes B. Marcondes de Souza, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. José Eduardo Ferreira Manso, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Marcus André Acioly de Souza, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Profa. Soniza Vieira Alves Leon, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Elington Lannes Simões, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

DEDICATÓRIA

Essa tese é dedicada à minha filha Fernanda, com quem aprendi o significado da forma incondicional do amor.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Jorge Marcondes, meu orientador, por toda ajuda durante a realização deste estudo. Seu conhecimento e entusiasmo pela pesquisa, e sua paixão pela ciência são inspiradores. Serei eternamente grato pela sua paciência, pelos inúmeros aprendizados ao longo dos anos de convivência e pela amizade genuína.

À minha mãe Maria de Lourdes, pelo seu apoio constante e irrestrito em todos os momentos da minha vida. Suas palavras doces e oportunas sempre foram importantes para me manter firme nos caminhos escolhidos.

Aos meus familiares que já não estão mais presentes, por tudo o que me ofereceram — muitas vezes às custas de seus próprios sacrifícios — para que eu pudesse ter as oportunidades que eles não tiveram.

Ao Dr. Gustavo Galvão, por todo auxílio durante o planejamento e execução deste trabalho, em especial durante o tratamento estatístico dos dados.

Ao Professor Nivaldo Ribeiro Villela, pela revisão crítica do trabalho e sugestões oportunas.

À Professora Janaína Duque, que gentilmente revisou todo o texto desta tese, enriquecendo-o com seu conhecimento da língua portuguesa.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, Leila Loures, pelas várias ajudas durante todo o curso.

Ao Dr. Carlos Lima, chefe do serviço de neurocirurgia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, bem como a todos professores, médicos e residentes pelo incentivo e amparo em todos os momentos da realização deste projeto.

Ao Professor Flávio Nigri, coordenador da unidade docente assistencial de neurocirurgia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, onde fiz faculdade e residência médica, e aos demais professores, médicos e residentes pelo apoio constante.

A todos os pacientes com malformação cavernosa cerebral, especialmente aos que se dispuseram a participar deste estudo, meu sincero agradecimento.

EPIÍGRAFE

**“A sabedoria satisfaz e sacia completamente, enquanto o prazer deixa o vazio.
A sabedoria procura doçura, o prazer deixa amargura. Quem serve a sabedoria
é livre, quem serve o prazer é um mísero escravo.”**

Santo Antônio de Pádua

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADAMTS5 – *ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5*

AKT – *protein kinase B*

CCM1 – *Cerebral cavernous malformation 1*

CCM2 – *Cerebral cavernous malformation 2*

CCM3 – *Cerebral cavernous malformation 3*

CD14 – *Cluster of differentiation 14*

CDC42 – *Cell Division Cycle 42*

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EQ-5D-5L – *EuroQol 5-dimensions 5-levels*

GRE – Sequência gradiente echo

HEG1 – *Heart development protein with EGF like domains 1*

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

ILAE – Liga Internacional Contra a Epilepsia

KLF2 – *Krüppel-like factor 2*

KLF4 – *Krüppel-like factor 4*

KRIT1 – *Krev interaction trapped 1*

LPS – Lipopolissacarídeos

MAP3K3 – *Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3*

MEKK3 – *Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3*

MCC – Malformação cavernosa cerebral

MCCe – Malformação cavernosa cerebral, forma esporádica

MCCf – Malformação cavernosa cerebral, forma familiar

mTORC1 – *Mammalian Target of Rapamycin Complex 1*

NIH – Instituto Nacional de Saúde dos EUA

PDCD10 – *Programmed cell death 10*

PIK3CA – *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*

PI3K – *Phosphoinositide 3-kinase*

PROMs – Medidas de resultados relatados pelos pacientes

PROMIS – *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*

QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde

Rasip1 – *Ras-interacting protein 1*

RHO – *Ras homolog family member*

RhoA – *Ras homolog family member A*

RM – Ressonância magnética

ROCK – *Rho-associated protein kinase*

SF-12 – *Short form Health Survey 12 item*

SF-36 – *Short form Health Survey 36 item*

SNC – Sistema nervoso central

STROBE – *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*

SWI – *Susceptibility weighted imaging*

TC – Tomografia computadorizada

TLR4 – *Toll-like receptor 4*

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

VEGFR2 – *Vascular endothelial growth factor receptor 2*

RESUMO

CUNHA, Alexandre Martins. **Qualidade de vida em pacientes com a forma familiar e a forma esporádica de malformação cavernosa cerebral da coorte do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho**. Rio de Janeiro, 2025. Tese (Doutorado em Ciências Cirúrgicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

A malformação cavernosa cerebral é uma doença vascular que acomete aproximadamente 0,5% da população. Manifesta-se de duas formas: a esporádica com lesão única e a familiar com múltiplas lesões. Os pacientes com esse diagnóstico estão sujeitos à epilepsia e hemorragia cerebral ao longo da vida. As lesões dos pacientes com a forma familiar da doença apresentam características dinâmicas, podendo manifestar aumento do seu tamanho, alteração das características de imagem na ressonância magnética e surgimento de novas lesões. Adicionalmente, estudos recentes evidenciaram que quanto maior o número de lesões, maior o risco de sangramento e epilepsia nos pacientes com a forma familiar da doença. Baseado na hipótese de que a forma familiar teria uma pior evolução clínica e, portanto, uma pior qualidade de vida, o principal objetivo deste trabalho foi comparar a qualidade de vida relacionada à saúde reportada entre os pacientes com a forma familiar e a esporádica de malformação cavernosa cerebral. Foi realizado um estudo observacional, transversal, envolvendo pacientes adultos (18 anos ou mais) em acompanhamento ambulatorial em um centro especializado de referência para malformação cavernosa cerebral. Os pacientes preencheram presencialmente dois questionários de qualidade de vida relacionados à saúde, o PROMIS-29 e o EuroQol-5D-5L e os dados dos pacientes com as duas formas da doença foram comparados. Foram incluídos 83 pacientes no estudo, ao longo de 1 ano. A média de idade dos pacientes foi de 45,37 anos ($\pm 14,75$), sendo 53 (63,86%) do sexo feminino. Em média, os pacientes tinham 12,48 anos de escolaridade ($\pm 3,87$), e 36 (43,37%) apresentavam a forma familiar da doença. Não foram encontradas diferenças significativas na qualidade de vida em nenhum domínio do EQ-5D-5L ou PROMIS-29 entre os pacientes com as formas da doença. Ao considerar apenas os pacientes sintomáticos

(aqueles com sangramento prévio e/ou epilepsia), também não houve diferença entre os dois grupos em nenhum domínio dos dois instrumentos utilizados. No entanto, em uma análise de subgrupo entre os pacientes com a forma familiar da doença, os indivíduos sintomáticos apresentaram pior qualidade de vida no domínio das atividades habituais do EQ-5D-5L ($p = 0,014$) e no domínio da função física do PROMIS-29 ($p = 0,031$) em comparação com os indivíduos assintomáticos.

Palavras-chave: qualidade de vida; medidas de resultados relatados pelo paciente; angioma cavernoso; malformações vasculares do sistema nervoso central

ABSTRACT

CUNHA, Alexandre Martins. **Qualidade de vida em pacientes com a forma familiar e a forma esporádica de malformação cavernosa cerebral da coorte do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho**. Rio de Janeiro, 2025. Tese (Doutorado em Ciências Cirúrgicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2025.

Cerebral cavernous malformation is a vascular condition that affects about 0.5% of the population. It occurs in two forms: the sporadic form, which presents with a single lesion, and the familial form, which involves multiple lesions. Individuals with this disease may experience epilepsy and cerebral hemorrhage at various points in their lives. Patients with the familial form of the disease often exhibit lesions with dynamic characteristics, including changes in size, alterations in magnetic resonance imaging features, and new lesions development. Furthermore, recent studies indicate that a higher number of lesions is associated with an increased risk of bleeding and epilepsy in these patients. This study aimed to compare the health related quality of life between patients with familial and sporadic forms of cerebral cavernous malformation. This comparison is based on the hypothesis that the familial form may have a worse clinical progression, leading to a lower quality of life. A cross-sectional observational study involved adult patients aged 18 and older who were in outpatient follow-up at a specialized reference center for cerebral cavernous malformation. Each patient completed two health-related quality-of-life questionnaires in person: the PROMIS-29 and the EuroQoL-5D-5L. The data from patients with familial forms of the condition were compared to those with sporadic forms. A total of eighty-three patients participated in the study over one year. The average age of the patients was 45.37 years (± 14.75). Among the participants, 53 (63.86%) were female. On average, patients had 12.48 years of education (± 3.87). Additionally, 36 patients (43.37%) had the familial form of the disease. No significant differences were found in the quality of life across any domain of the EQ-5D-5L or PROMIS-29 for patients with familial versus sporadic forms of the disease. In the case of symptomatic patients—those who had experienced previous bleeding and/or epilepsy—no differences were observed between the two

groups in any domain of the instruments used. However, a subgroup analysis revealed that within the familial form of the disease, symptomatic individuals reported a worse quality of life in the EQ-5D-5L usual activities domain ($p = 0.014$) and the PROMIS-29 physical function domain ($p = 0.031$) when compared to asymptomatic individuals.

Keywords: quality of life; patient-reported outcome measures; cerebral cavernous malformation; brain cavernous hemangioma.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	DEFINIÇÃO E PATOLOGIA	14
2.2	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	17
2.3	PATOGÊNESE	17
2.4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA E HISTÓRIA NATURAL	21
2.5	DIAGNÓSTICO	24
2.6	TRATAMENTO	28
2.7	QUALIDADE DE VIDA	30
3	OBJETIVOS	35
3.1	OBJETIVO GERAL	35
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	35
4	MÉTODOS	36
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO E DESENHO.....	36
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	36
4.3	COLETA DE DADOS.....	37
4.4	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	38
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
5	RESULTADOS	39
5.1	DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES.....	39
5.2	ANÁLISES COMPARATIVAS DA QUALIDADE DE VIDA.....	41
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
	ANEXO A - EUROQOL 5 (EQ-5D-5L v3.1)	61
	ANEXO B - PROMIS-29 (VERSÃO 2.0)	64
	ANEXO C - TCLE	67
	ANEXO D - SUBMISSÃO DO ARTIGO	70

1 INTRODUÇÃO

A malformação cavernosa cerebral é o segundo tipo mais frequente de malformação vascular cerebral, afetando aproximadamente 0,5% da população. Pacientes com essa condição podem apresentar hemorragias cerebrais e episódios de epilepsia ao longo de suas vidas. A doença se apresenta de duas formas: a esporádica e a familiar. A forma esporádica é caracterizada por uma única lesão, geralmente associada a uma anomalia do desenvolvimento venoso. Em contrapartida, a forma familiar manifesta múltiplas lesões no sistema nervoso central, que não estão ligadas a anomalias do desenvolvimento venoso. Não existem diferenças histopatológicas entre as lesões das duas formas, e os mecanismos fisiopatológicos investigados se mostraram equivalentes.

Entender como a qualidade de vida desses pacientes é afetada é fundamental para avaliar o impacto da doença e dos seus eventos relacionados, além de auxiliar na análise de novas opções terapêuticas. Contudo, são escassos os estudos que abordam a qualidade de vida de indivíduos com malformação cavernosa cerebral. A maior parte da literatura disponível foca na qualidade de vida relacionada ao tratamento cirúrgico, procurando demonstrar de que forma esse tipo de tratamento influencia a saúde dos pacientes. Apesar de existirem indícios de que um número maior de lesões esteja ligado a risco elevado de hemorragias e crises epiléticas, até o presente momento não há estudos publicados na língua inglesa, que comparem a qualidade de vida entre portadores das formas esporádica e familiar de malformação cavernosa cerebral.

Esta pesquisa tem como objetivo comparar a qualidade de vida relacionada à saúde reportada entre os pacientes com a forma familiar e a forma esporádica de malformação cavernosa cerebral. Um total de oitenta e três pacientes que receberam atendimento ao longo de um ano no ambulatório do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho participaram da pesquisa. A avaliação da qualidade de vida foi realizada por meio de dois questionários: o EuroQol 5D-5L e o PROMIS-29. Ambos são amplamente utilizados na literatura e validados para o uso em português do Brasil.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E PATOLOGIA

Malformação cavernosa cerebral (MCC), também chamada de cavernoma cerebral ou angioma cavernoso, é uma malformação vascular que predomina no sistema nervoso central, de baixo fluxo, que pode acometer o cérebro, a medula espinhal e muito raramente a dura mater (Flemming e Lanzino, 2020). É uma doença frequente, que acomete cerca de 0,5% da população geral na forma esporádica e 0,07% na forma familiar (Flemming *et al*, 2017). É o segundo tipo mais comum de malformação vascular cerebral, representando cerca de 10 a 15% do seu total, e os pacientes com MCC estão sob risco de hemorragia cerebral, deficiência neurológica e epilepsia por toda a vida (Batra *et al*, 2009).

A presença de múltiplas lesões de MCC distribuídas pelo neuroeixo identifica, geralmente, a forma familiar da doença (MCCf) (Fig. 1), representando um padrão de herança autossômica, dominante e com penetrância clínica e neurorradiológica incompleta. Cavernomas isolados, fora de um contexto familiar, definem a forma esporádica da doença (MCCe). Comumente persistem como lesões que não apresentam risco de transmissão à prole e geralmente estão associados a uma anomalia do desenvolvimento venoso (Fig. 2) (Labauge *et al*, 2007; Petersen *et al*, 2010; Riolo, Ricci e Battistini, 2021).

Figura 1 – Ilustração representativa da forma familiar da doença, onde nota-se a presença de múltiplas lesões de MCC, distribuídas em ambos os hemisférios cerebrais.

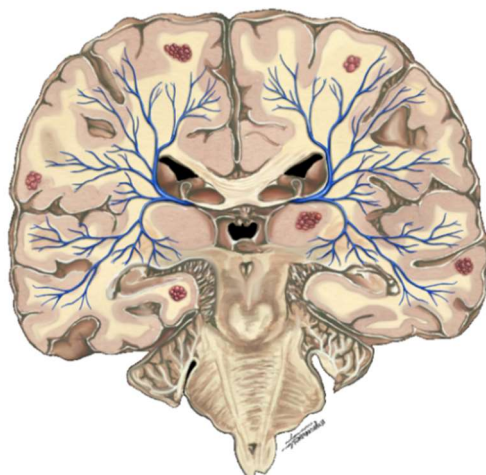


Imagem cedida pelo Prof. Jorge Marcondes de Souza. Autoria de Fábio Marcondes.

Figura 2 – Ilustração representativa da forma esporádica da doença, onde há a presença de apenas uma lesão de MCC, associada à uma anomalia do desenvolvimento venoso.

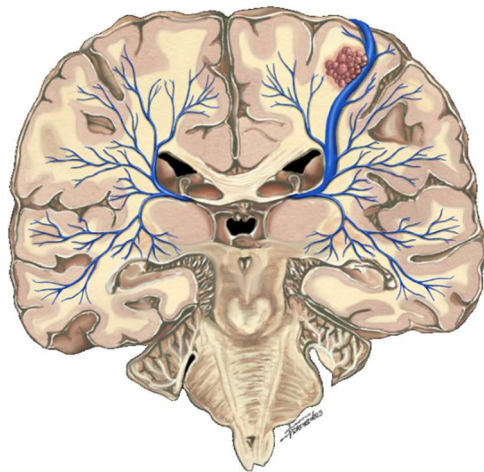


Imagem cedida pelo Prof. Jorge Marcondes de Souza. Autoria de Fábio Marcondes.

O aspecto macroscópico da MCC é geralmente comparado a uma amora ou framboesa, por apresentar uma coloração avermelhada ou roxa devido à junção dos espaços vasculares com conteúdo hemático, que lembram cavernas. São tipicamente bem delimitadas e lobuladas sem tecido cerebral no seu interior. O parênquima cerebral ao redor geralmente está marcado pela presença de hemossiderina, resultado do extravasamento de sangue das lesões ou hemorragia prévia (Fig. 3) (Cox, Bambakidis e Cohen, 2017).

Figura 3 – Foto com aspecto macroscópico da MCC (triângulo), evidenciando seu aspecto lobulado com conteúdo hemático e o limite bem definido (seta) com o parênquima cerebral (estrela).

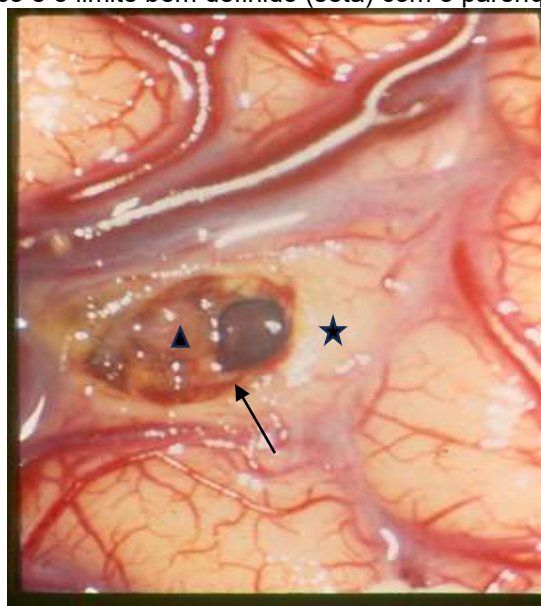


Imagem cedida pelo Prof. Jorge Marcondes de Souza

Histopatologicamente, essas lesões são caracterizadas por espaços vasculares dilatados, que se assemelham a cavernas, com uma camada simples de endotélio e ausência de angioarquitetura madura da parede vascular, sem tecido nervoso no seu interior (Fig. 4). O endotélio prolifera de forma anômala e as suas *tight junctions* são ausentes ou disfuncionais, o que leva ao extravasamento do conteúdo intravascular para o espaço extravascular. Entre as cavernas, há uma matriz densa de tecido conjuntivo composto por fibroblastos. O parênquima neuroglial adjacente apresenta achados de hemorragia crônica e uma gliose reativa pode ser vista. Ocasionalmente, depósitos de cálcio podem estar presentes. As lesões são idênticas independentemente do genótipo associado (Robinson *et al*, 1993; Awad e Polster, 2019).

Figura 4 – Corte histopatológico (HE – aumento de 40x) mostrando a perda da angioarquitetura da parede vascular com a formação das “cavernas” (seta).

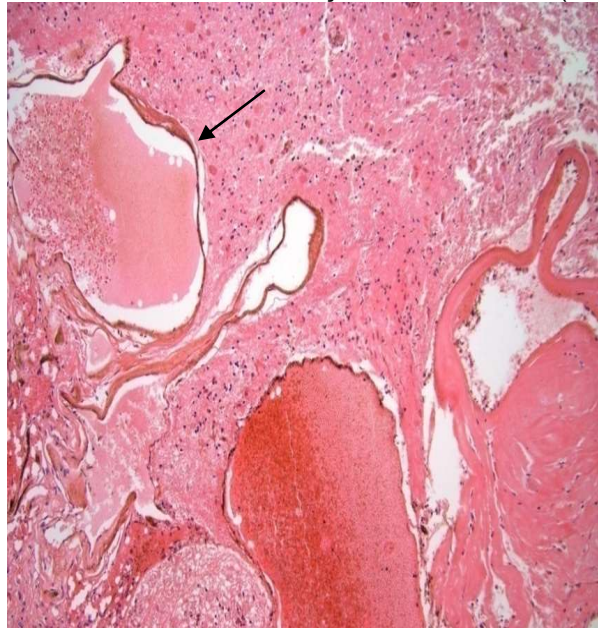


Imagem cedida pelo Prof. Jorge Marcondes de Souza

As lesões de MCC exibem depósito de ferro, gliose e um infiltrado de células inflamatórias que inclui células B, plasmócitos, aglomerados de células B e T, além de imunoglobulinas oligoclonais, evidenciando uma resposta imunológica intensa. As lesões com crescimento recente estavam significativamente associadas a um maior nível de IgM do que as outras, sugerindo uma resposta antigênica mais aguda nesses casos (Shi *et al*, 2009).

2.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A incidência de uma doença se refere ao número de novos diagnósticos em um determinado período de tempo, enquanto a prevalência é a proporção de pessoas dentro de uma população com o diagnóstico de uma doença em um período de tempo. A incidência exata da MCC é difícil de ser mensurada, uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática. Um estudo populacional realizado entre 1999 e 2000 na Escócia estimou a incidência de MCC em 0,56 por 100.000 habitantes acima de dezesseis anos (Al-Shahi *et al*, 2003).

A prevalência de MCC tem sido estimada através de séries de autópsia, séries clínicas e estudos com Ressonância Magnética (RM). Apesar das diferenças e vieses desses estudos, a prevalência foi estimada variando de 0,2 a 0,9% da população. Recentemente, Flemming e colaboradores (2017), em um estudo populacional envolvendo pessoas de 50 a 89 anos, reportaram uma prevalência de MCC de 0,46% (cerca de 1 caso para cada 200 pessoas).

A MCC tem sido reportada como equivalente para ambos os sexos ou ligeiramente superior no sexo feminino, e ocorre desde a infância até idades mais avançadas. As manifestações clínicas relacionadas à MCC podem ser muito variadas, sendo as mais frequentes a epilepsia, hemorragia, déficit focal e cefaleia. O início dos sintomas ocorre, em média, em torno da segunda à quinta década de vida. Entretanto, cerca de 20 a 50% dos pacientes com MCC não apresentam sintomas e são diagnosticados incidentalmente (Flemming *et al*, 2017; Al-Shahi Salman *et al*, 2012; Awad e Polster, 2019).

2.3 PATOGÊNESE

Na sua forma familiar, autossômica dominante, a MCC é causada por uma mutação germinativa heterozigótica que leva à perda de função em um de três genes (*CCM1/KRIT1* - *Cerebral cavernous malformation 1/Krev interaction trapped 1*, *CCM2/Malcaavernina* - *Cerebral cavernous malformation 2* ou *CCM3/PDCD10* - *Cerebral cavernous malformation 3/Programmed cell death 10*), causando lesões multifocais no Sistema Nervoso Central (SNC) (Gault *et al*, 2006). Em várias doenças genéticas, a mutação causal é determinante pela severidade e progressão da doença. Isso não ocorre na MCC, uma vez que as manifestações clínicas entre pacientes com

a forma familiar da doença são extremamente heterogêneas (Snellings *et al*, 2021).

O *CCM1* está localizado no cromossoma 7q, o *CCM2* no cromossoma 7p e o *CCM3* no cromossoma 3q. A penetrância (real transmissão do gene mutado) depende do gene afetado, podendo ser 80% em famílias *CCM1*, perto de 100% em *CCM2* e 60% em *CCM3*. Esses genes estão envolvidos na regulação de vias de sinalização que envolvem a estabilização das *tight junctions*, proliferação celular e angiogênese (Gault *et al*, 2006; Labauge *et al*, 2007; Riant *et al*, 2010). Cerca de 5-15% das MCCf não apresentam mutações em nenhum dos 3 genes conhecidos, gerando a possibilidade de um gene adicional desconhecido ou uma variante patogênica não identificada (Riolo, Ricci e Battistini, 2021).

A mutação germinativa de um dos três genes associados à MCC é a causa da forma familiar da doença. Entretanto, essas mutações isoladamente não explicam o porquê das MCC se apresentarem como lesões focais e não como um defeito vascular sistêmico como esperado. Isso levou à hipótese de que seria necessário um segundo evento, local, para a formação das lesões. Foi então demonstrado que uma mutação somática resultando em uma perda da função bialélica no *CCM1*, *CCM2* ou *CCM3* está presente tanto na forma familiar quanto na esporádica da doença. Dessa maneira, a patogênese da MCC se inicia com uma mutação herdada na forma familiar e uma mutação somática na forma esporádica, seguida em ambos os casos por uma mutação somática que resulta na gênese e crescimento da lesão (Akers *et al*, 2009; Riant *et al*, 2010; McDonald *et al*, 2014).

Múltiplas MCC também podem ocorrer após radioterapia. A multiplicidade das lesões parece estar relacionada à dose de radiação e à idade na radiação, sendo pior em idades menores. A radiação ionizante é uma causa bem conhecida de dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e leva à instabilidade genômica. Isso suporta o papel central das mutações somáticas na patogênese da MCC (Cutsforth-Gregory *et al*, 2015; Patet, Bartoli e Meling, 2022).

Outros estudos mostraram que as lesões de MCC podem ter uma mutação específica de ganho de função do gene *mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3* (*MAP3K3*) que codifica a proteína *mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3* (*MEKK3*). Essa mutação do gene *MAP3K3* funcionaria como um segundo golpe e, associada à mutação germinativa de um dos três genes da MCC, seria suficiente para determinar a formação de uma lesão de MCC, sem a necessidade de uma mutação somática desses genes (Hong *et al*, 2021; Weng *et al*, 2021).

Vários polimorfismos genéticos em genes associados à resposta imune e inflamatória foram identificados em indivíduos com mutação no gene *CCM1*, associados ao número total de lesões, ao número de lesões grandes e à hemorragia. Esses achados sugerem que outros polimorfismos genéticos, além da perda da função dos genes *CCM1*, *CCM2* e *CCM3*, podem ser importantes na patogênese da MCC (Choquet *et al*, 2014).

Recentemente, foi demonstrado que várias MCC, tanto em formas esporádicas quanto familiares da doença, apresentavam mutações somáticas com ganho de função do oncogene *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha* (*PIK3CA*) somando-se às mutações somáticas dos genes de MCC. Foi estabelecido, assim, um mecanismo de três mutações nas quais MCC agressivas crescem por meio da perda de genes supressores que restringem o crescimento vascular, associada a um ganho de um oncogene que estimula o crescimento vascular excessivo. A ativação somática do *PIK3CA* está associada à agressividade das lesões, mas não parece ser necessária para a formação das mesmas (Ren *et al*, 2021).

As proteínas KRIT1, Malcavernina e PDCD10 formam um complexo molecular e, por isso, a alteração de qualquer uma delas causa a mesma síndrome clínica (Hilder *et al*, 2007). Esse complexo se liga à MEKK3 e promove a regulação negativa dessa via. A perda da função do complexo molecular da MCC acarreta aumento da sinalização da MEKK3 com consequente aumento da produção dos seus efetores transcricionais *Krüppel-like factor 2 e 4* (KLF2 e KLF4). Essa via de sinalização, MEKK3-KLF2/4, ocupa um papel central na patogênese da MCC (Fisher *et al*, 2015; Zhou *et al*, 2016). A função desse complexo molecular (KRIT1, Malcavernina e PDCD10) parece ser específica das células endoteliais e a perda da sua função é suficiente para a formação da lesão da MCC (Snellings *et al*, 2021).

A perda da função das proteínas associadas à MCC promove uma ativação da via de sinalização *ras homolog family member/rho-associated protein kinase* (RHO/ROCK) com consequente aumento nos níveis de fosfo-miosina de cadeia leve, causando a contração da actomiosina e alteração da integridade vascular por formação de fibras de estresse, que afetam a migração celular e a integridade da junção intercelular (Riolo, Ricci e Battistini, 2021). A via RHO/ROCK também parece ser estimulada pelo aumento da sinalização da via MEKK3-KLF2/4 nas lesões de MCC, mas o mecanismo como isso ocorre ainda não foi elucidado (Stockton *et al*,

2010; Wei *et al*, 2020).

Outras vias têm sido estudadas na fisiopatologia do desenvolvimento das lesões de MCC. A *heart development protein with EGF like domains 1* (HEG1) é uma proteína transmembrana que se liga diretamente à KRIT1 e juntas regulam as junções das células endoteliais. Embora não esteja completamente estudada, é possível que a HEG1 em associação ao complexo MCC tenha papel importante na perda das junções entre as células endoteliais vistas nas lesões de MCC, de forma independente da via MEKK3 (Gingras, Liu e Ginsberg, 2012).

O desenvolvimento lesional também pode ser produzido por meio do receptor *cluster of differentiation 14/toll-like receptor 4* (CD14/TLR4) das células endoteliais da microvasculatura cerebral, e está relacionado ao impacto de bactérias gram negativas no microbioma intestinal. Essas bactérias produzem lipopolissacarídeos que se ligam aos receptores TLR4 na célula endotelial, que, por sua vez, ativa a via MEKK3-KLF2/4 (Tang *et al*, 2017; Polster *et al*, 2020).

A mutação germinativa que leva à perda da função da proteína PDCD10 também tem efeito direto no intestino. Há, com isso, uma redução da barreira intestinal com aumento da translocação de lipopolissacarídeos produzidos por bactérias gram negativas para a corrente sanguínea. Esses lipopolissacarídeos se ligam então aos receptores TLR4 nas células endoteliais e aceleram a formação de lesões de MCC. Esse papel da PDCD10 nas células intestinais ajuda a explicar a maior agressividade das lesões de MCC nos pacientes com mutação do CCM3 (Tang *et al*, 2019).

Além disso, outras sinalizações aberrantes levam a alterações na angiogênese, na transição mesenquimal com o endotélio, estado pró-inflamatório, estresse oxidativo e autofagia (Fig. 5) (Fischer *et al*, 2013; Wei *et al*, 2020; Riolo, Ricci e Battistini, 2021).

Apesar dos avanços no conhecimento da doença nos últimos 30 anos, muitos dos mecanismos moleculares associados à atividade das lesões de MCC continuam desconhecidos, e o seu comportamento individual continua extremamente variável e imprevisível. Estudos com biomarcadores plasmáticos buscando predição da atividade da doença apresentaram resultados promissores e poderão ser úteis no aconselhamento e decisão terapêutica nos pacientes com MCC no futuro (Girard *et al*, 2018; Lyne *et al*, 2019; Lazzaroni *et al*, 2024).

Figura 5 – Resumo das principais vias de sinalização molecular envolvidas na formação da MCC.

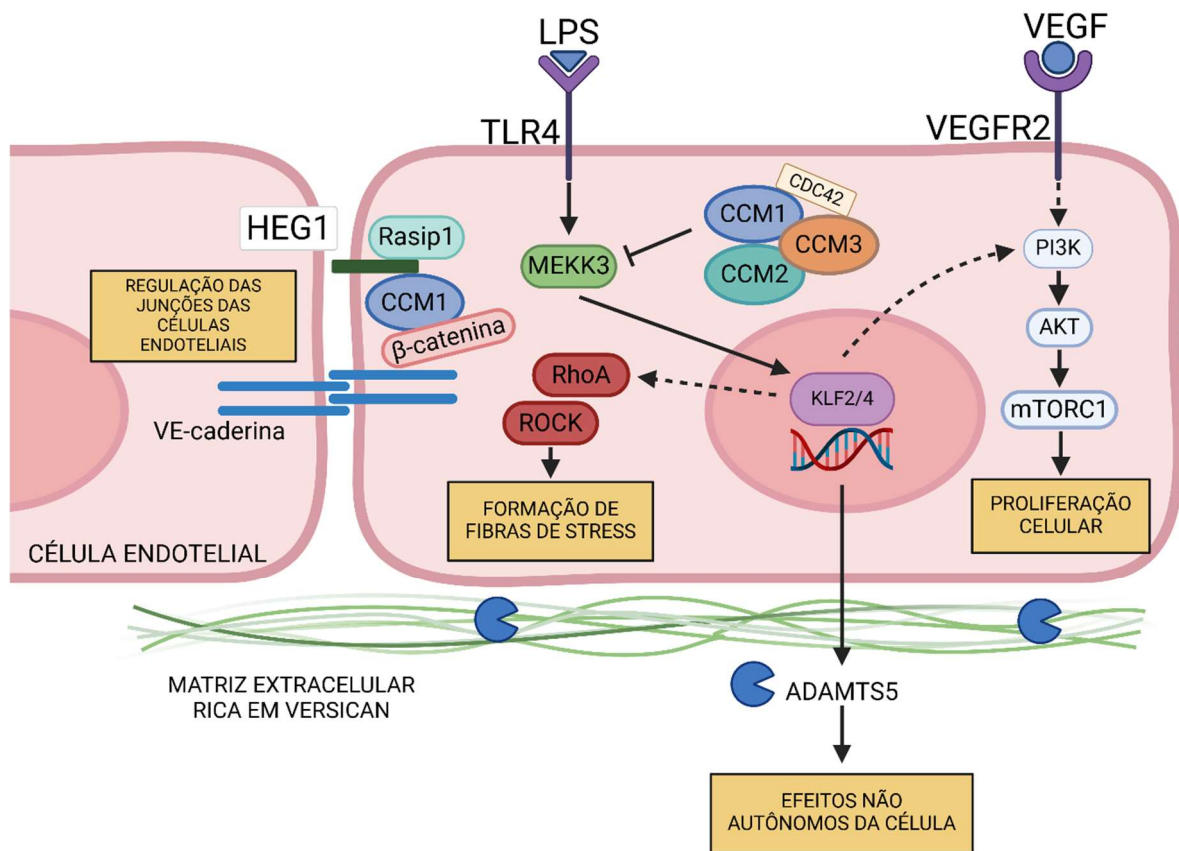


Ilustração criada no BioRender.com, baseada em Snellings *et al*, 2021. ADAMTS5 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 5); AKT (protein kinase B); CCM1 (Cerebral cavernous malformation 1); CCM2 (Cerebral cavernous malformation 2); CCM3 (Cerebral cavernous malformation 3); CDC42 (Cell Division Cycle 42); HEG1 (protein HEG homolog 1); KLF2/4 (Krüppel-like factor 2 e 4); LPS (lipopolissacarídeos); MEKK3 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3); mTORC1 (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1); PI3K (Phosphoinositide 3-kinase); Rasip1 (Ras-interacting protein 1); RhoA (Ras homolog family member A); ROCK (Rho-associated protein kinase); TLR4 (Toll-like receptor 4); VEGF (Vascular endothelial growth factor); VEGFR2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2).

2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E HISTÓRIA NATURAL

As lesões de MCC são frequentemente assintomáticas. Mais de 40% dos portadores dessa malformação não apresentam sintomas. Quando sintomática, a MCC se apresenta com epilepsia, hemorragia, déficit neurológico focal ou cefaleia (Batra *et al*, 2009).

A epilepsia é considerada a manifestação clínica mais frequente dos pacientes com MCC. Embora a lesão da MCC não seja considerada epileptogênica por si só, os seus efeitos no parênquima cerebral podem ser indutores de epilepsia. Os depósitos de hemossiderina podem funcionar mais como um indicador do dano e de alterações estruturais associadas à MCC do que a causa principal da epilepsia. A reação astrogliar que acompanha essas lesões é evidente e a presença de outros componentes sanguíneos, como a albumina, por exemplo, no espaço extravascular pode contribuir para a gênese da epilepsia. Esses efeitos no tecido cerebral podem se tornar focos epileptogênicos permanentes e independentes da lesão primária. Paralelamente a isso, as hemorragias associadas à MCC geram encefalomalacia e cicatrizes corticais que também podem ser epileptogênicas (Awad e Jabbour, 2006; Rosenow *et al*, 2013).

As lesões de MCC também podem induzir alterações no tecido cerebral à distância do foco primário e, quanto mais frequentes são as crises, maior a chance de o foco secundário se tornar permanente. O tempo de epilepsia também influi diretamente na possibilidade de o foco secundário ser permanentemente epileptogênico, independente do foco primário (Awad e Jabbour, 2006).

O tipo mais frequentemente observado de crise nos pacientes com MCC é do tipo focal com generalização secundária. Os pacientes com diagnóstico de MCC com menos de 44 anos, lesões temporais (especialmente na região mesial), envolvimento cortical e halo de hemossiderina ao redor da lesão apresentam maior risco de desenvolver epilepsia (Zhang *et al*, 2023). Um estudo prospectivo mostrou que os pacientes que apresentam epilepsia relacionada à MCC sem hemorragia são mais jovens, com presença de lesões corticais no lobo temporal quando comparados aos pacientes com MCC incidental (Agosti, Flemming e Lanzino, 2019).

Outro estudo evidenciou que as lesões de MCC localizadas na região temporal estavam diretamente associadas à maior incidência de epilepsia relacionada à MCC e também ao maior risco de desenvolvimento de epilepsia de difícil controle. A região mesial do lobo temporal foi a área mais epileptogênica e as lesões múltiplas também estavam associadas a maior risco de epilepsia (Shih *et al*, 2022).

O risco, em 5 anos, de uma primeira crise em pacientes com MCC que apresentaram hemorragia ou déficit neurológico focal sem crises é de 6%. Já em pacientes com MCC diagnosticada incidentalmente, esse risco é de 4%. Por outro lado, os pacientes em que a MCC se apresentou com crise epiléptica e sem

hemorragia ou déficit focal, têm um risco estimado de 94% de desenvolver epilepsia em 5 anos (Josephson *et al*, 2011).

A hemorragia cerebral é um evento que costuma trazer grande preocupação aos pacientes portadores de MCC devido ao seu risco de morbimortalidade e tem sido muito estudada ao longo do tempo. Entretanto, a sua definição varia muito entre os diversos trabalhos publicados, dificultando a comparação entre eles e tornando as taxas de hemorragia associadas à MCC muito variadas (Gross e Du, 2017).

A hemorragia sintomática associada à MCC, o que de fato é relevante para os pacientes, foi definida como a presença de sinais ou sintomas de início agudo ou subagudo, acompanhada de evidências radiológica, patológica, cirúrgica ou líquórica de hemorragia recente extra ou intralesional. As alterações clínicas de início agudo ou subagudo podem ser cefaleia, epilepsia, alteração do nível de consciência ou déficit focal (novo ou com piora) relacionado à localização da MCC. Um estudo de imagem deve ser realizado o quanto antes após o início dos sintomas e/ou sinais sugestivos de hemorragia e a mera existência de um halo de hemossiderina ou aumento do diâmetro da MCC, sem outras evidências de sangramento recente, não deve ser considerada para o diagnóstico de hemorragia (Al-Shahi Salman *et al*, 2008).

Em estudos populacionais, o risco de uma primeira hemorragia sintomática em pacientes com MCC incidentais tem sido extremamente baixo (cerca de 0,08% por paciente/ano e 2,4% em 5 anos) (Al-Shahi Salman *et al*, 2012; Moore *et al*, 2014). Já os pacientes que apresentam uma hemorragia prévia apresentam um risco maior de nova hemorragia e esse é o principal fator de risco documentado para uma hemorragia associada à MCC (Horne *et al*, 2016; Gross e Du, 2017; Taslime *et al*, 2016; Taslime *et al*, 2019).

Esse fenômeno, conhecido como *temporal clustering*, foi bem documentado por Barker e colaboradores (2001), que evidenciaram que, após um episódio de hemorragia associada à MCC, o risco anual de uma nova hemorragia é extremamente alto, chegando a 2% ao mês nos primeiros dois anos e meio, com um risco estimado de até 56% em cinco anos.

As lesões localizadas no tronco cerebral também têm sido associadas ao maior risco de sangramento (Taslime *et al*, 2016; Al-Shahi Salman *et al*, 2012; Horne *et al*, 2016; Galvão *et al*, 2024). Entretanto, isso pode ser um viés, uma vez que pequenos sangramentos de baixo fluxo, que seriam assintomáticos em localizações supratentoriais, são facilmente sintomáticos quando ocorrem no tronco cerebral

(Gross e Du, 2017; Taslime *et al*, 2016). Essa hipótese é corroborada pelos achados de Labauge e outros (2000), que, estudando a história natural de pacientes com a forma familiar de MCC, observaram sangramento em 21 lesões de 14 pacientes. Entretanto, apenas sete dessas hemorragias foram sintomáticas, sendo que cinco estavam localizadas no tronco cerebral.

Recentemente, um estudo evidenciou que níveis séricos de vitamina D abaixo de 30 ng/mL estavam associados à apresentação clínica inicial com hemorragia. A vitamina D é um inibidor da via RHO/ROCK e do TLR4, e esses podem ser mecanismos que expliquem a associação de níveis baixos de vitamina D com hemorragia associada à MCC (Flemming *et al*, 2020).

O déficit neurológico focal não hemorrágico é definido como a presença de um déficit novo ou que tenha piorado, compatível com a localização da MCC, sem evidência de hemorragia recente. Nesses casos, podem ser evidenciados o aumento do diâmetro da MCC ou a presença de edema na RM. Esses achados radiológicos devem ser especificados quando se descreve o déficit neurológico focal sem hemorragia (Al-Shahi Salman *et al*, 2008).

2.5 DIAGNÓSTICO

A MCC é categorizada como uma malformação vascular angiograficamente oculta, ou seja, não é visível nos exames angiográficos. Isso se deve ao fato de se localizar nos capilares e apresentar baixo fluxo sanguíneo. O diagnóstico radiológico mais acurado da MCC é feito por meio do exame de RM (Souza *et al*, 2008; Akers *et al*, 2017).

No seu aspecto típico de RM, a MCC geralmente é vista como uma lesão bem circunscrita, lobulada, com um centro reticulado de intensidade heterogênea tanto em T1 como em T2 (aspecto em “pipoca”) (Fig. 6). A presença de metemoglobina e trombose são responsáveis pelo alto sinal intralesional visto em T1, enquanto que calcificações, fibrose e depósitos sanguíneos crônicos causam áreas de baixo sinal. Nas sequências em T2, é visível um halo de hipointensidade (baixo sinal) ao redor das lesões, devido à presença de hemossiderina (Fig. 7) (Kuroedov *et al*, 2023).

Figura 6 – Sequência de T2 de exame de RM mostrando o típico aspecto em “pipoca” da MCC (seta).

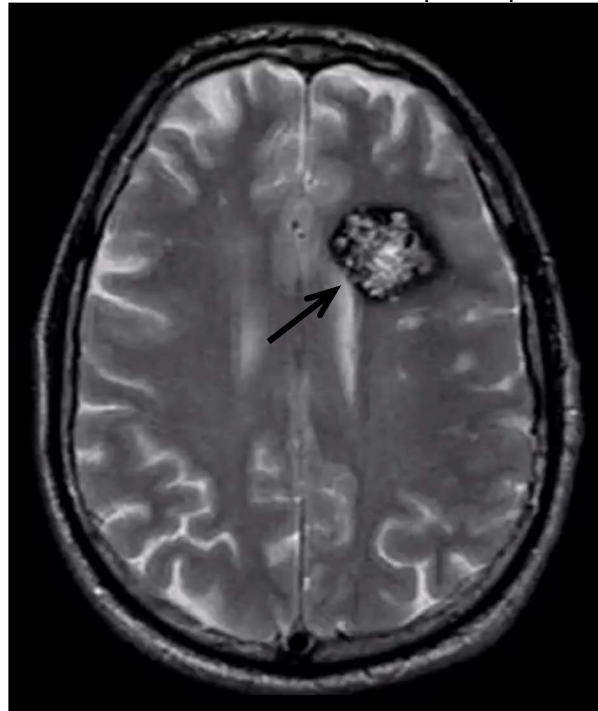


Imagem cedida pelo Prof. Jorge Marcondes de Souza.

Figura 7 – Imagem da MCC (setas) na região do tálamo direito, em várias sequências de RM. A) Sequência em T1 mostrando lesão hipointensa com áreas hiperintensas de permeio. B) Sequência em T2 com sinal misto no seu interior e halo hipointenso ao redor da lesão. C) Halo hipointenso ao redor da lesão, melhor visualizado na sequência SWI.

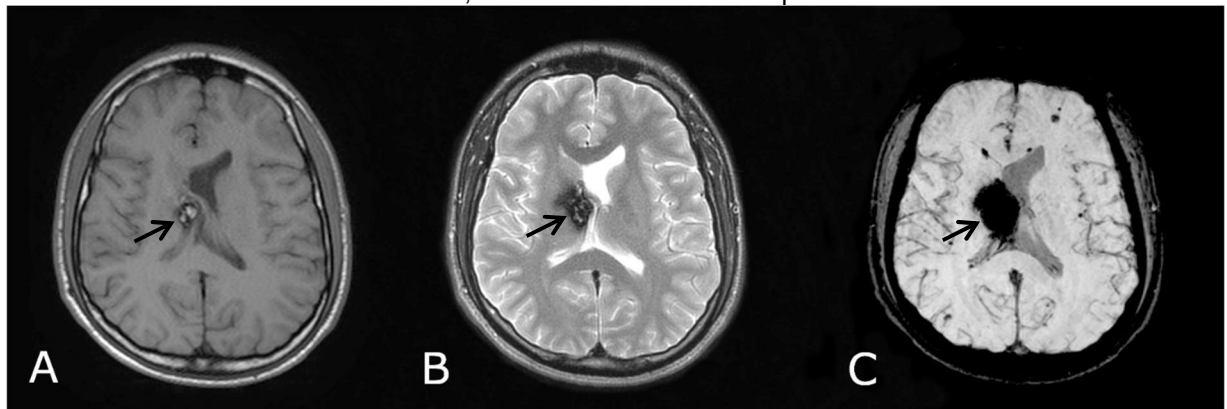


Imagem de acervo próprio.

O halo de hemossiderina ao redor da MCC é visto de forma mais exuberante em sequências específicas, como no gradiente echo (GRE) (Campbell *et al*, 2010; Batra *et al*, 2009). A sequência de maior sensibilidade à detecção de hemossiderina depositada pela lesão, chamada de *susceptibility-weighted image* (SWI), foi demonstrada inicialmente pelo grupo de pesquisas em MCC do HUCFF/UFRJ (Fig. 8) (Souza *et al*, 2008).

Figura 8 – Comparação da sensibilidade de sequências de RM na MCC familiar. A) Sequência em T2 mostrando pequena área hipointensa (seta). B) Sequência em GRE mostrando múltiplos focos hipointensos bilaterais. C) SWI evidenciando um maior número de lesões, inclusive lesões maiores não visualizadas no GRE (setas).

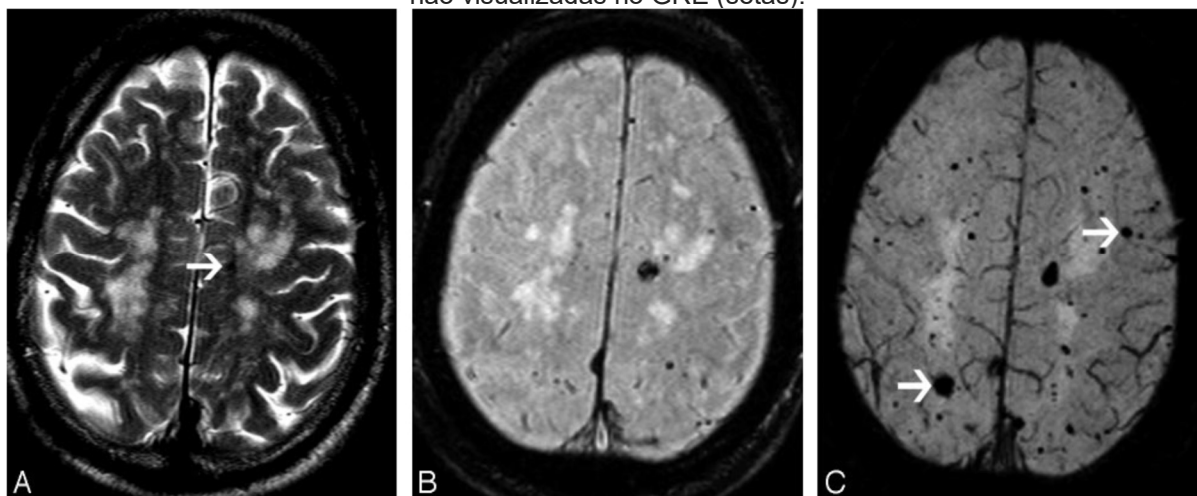


Imagem adaptada de SOUZA et al., 2008.

A MCC pode apresentar diferentes características nas aquisições em T1 após a injeção de contraste venoso. A administração de contraste pode ser útil não só na visualização de anomalias do desenvolvimento venoso concomitante à MCC mas também para o diagnóstico diferencial com outras patologias, como, por exemplo, as telangiectasias capilares e neoplasias (Petersen *et al*, 2010; Meng *et al*, 2014).

Um sistema de classificação baseado em achados patológicos e de imagem foi proposto para estratificar a MCC. As lesões de tipo I são as que se apresentam com hiperintensidade tanto nas sequências em T1 quanto em T2, caracterizando uma hemorragia subaguda. No tipo II, as lesões exibem tipicamente um sinal misto de intensidade em T1 e T2, com um halo hipointenso bem demarcado em T2. São as lesões clássicas de MCC com o aspecto típico em pipoca. O tipo III é composto por lesões com o centro hipo ou isointenso em T1 e hipointenso em T2, com o halo de hipointensidade em T2, caracterizando as lesões com hemorragia resolvida. Finalizando, as lesões do tipo IV são diminutas lesões geralmente vistas apenas no GRE ou SWI, como pequenos focos hipointensos que caracterizam a forma familiar da doença (Zabramski *et al*, 1994).

Imagens de RM mais avançadas, como tractografia obtida através de imagens de tensor de difusão ou imagens funcionais, podem ser úteis em situações específicas de planejamento cirúrgico de lesões de MCC em área eloquente do SNC. Nesses casos, o planejamento pré-operatório adequado é fundamental para a redução da morbidade associada à ressecção cirúrgica das lesões (Campbell *et al*, 2010).

O exame de tomografia computadorizada (TC) tem menos sensibilidade para o diagnóstico da MCC, geralmente mostrando apenas as áreas de calcificação associadas à lesão. Se houver suspeita de presença de MCC em um exame de TC, a RM deve ser realizada para confirmação do diagnóstico. A TC tem maior utilidade no diagnóstico da hemorragia da MCC e é mais fácil de ser realizada em um cenário de urgência (Fig. 9) (Akers *et al*, 2017).

Figura 9 – Corte axial de TC evidenciando área hiperdensa (seta) no tronco cerebral (ponte) correspondente a sangramento de MCC localizada nessa localização.



Imagem de acervo próprio.

A MCCf é identificada nos indivíduos com lesões múltiplas em ambos os hemisférios cerebrais sem a presença de anomalia do desenvolvimento venoso associada, nos indivíduos com uma ou mais lesões e história familiar de MCC ou nos indivíduos com teste genético mostrando variância patogênica em um dos genes associados à doença (Flemming *et al*, 2023). Para a visualização adequada de múltiplas lesões, é necessária a realização de exame de RM incluindo a sequência GRE, uma vez que essa sequência consegue demonstrar o efeito *blooming* provocado pela hemossiderina, aumentando a sensibilidade na detecção da MCC. A sequência SWI é ainda mais sensível que o GRE e permite identificar mais lesões nos casos familiares (Fig. 5) (Awad e Polster, 2019; Souza *et al*, 2008).

2.6 TRATAMENTO

Apesar do grande número de publicações envolvendo a MCC nas últimas décadas, ainda existe muita controvérsia envolvendo as estratégias de tratamento dos pacientes. De uma maneira geral, o tratamento dos pacientes com MCC divide-se em duas linhas: o tratamento da lesão de MCC e o manejo de condições neurológicas associadas à MCC, como epilepsia ou algum déficit neurológico específico (Flemming e Lanzino, 2020).

Em casos de epilepsia associada à MCC, o tratamento com drogas antiepiléticas é geralmente recomendado (Rosenow *et al*, 2013). As hemorragias cerebrais associadas à MCC devem ser manejadas de forma semelhante às hemorragias cerebrais de outras etiologias, com controle adequado da pressão arterial, reversão de coagulopatias, controle da pressão intracraniana e drenagem do hematoma em casos de herniação incipiente ou efeito de massa na fossa posterior (Akers *et al*, 2017).

Como em qualquer outra doença, a indicação do tratamento da lesão de MCC deve levar em conta o risco associado ao tratamento em comparação à história natural da doença. As recomendações de tratamento devem ser feitas sempre por profissionais com experiência no acompanhamento de pacientes com MCC. Atualmente, a principal forma de tratamento para a MCC é a ressecção da lesão. Em casos selecionados, a radiocirurgia pode ser uma opção (Gross e Du, 2015; Awad e Polster, 2019).

Em pacientes com lesões incidentais, geralmente não há indicação de tratamento invasivo para a MCC. O risco de hemorragia sintomática (cerca de 2,4% em 5 anos) e de epilepsia (inferior a 1% por ano) nesse grupo de pacientes é baixo quando comparado à morbidade cirúrgica permanente de cerca de 6% após a ressecção de MCC (Dalyai *et al*, 2011; Josephson *et al*, 2011; Al-Shahi Salman *et al*, 2012; Rosenow *et al*, 2013).

Esse risco pós-operatório se torna mais favorável quando comparado ao risco de um novo sangramento após uma hemorragia inicial (de até 56% em 5 anos) (Barker *et al*, 2001). A ressecção cirúrgica costuma ser indicada para MCC sintomática e que possa ser facilmente acessada, devido ao risco aumentado de ressangramento após uma primeira hemorragia e à baixa morbidade associada à cirurgia (Akers *et al*, 2017).

Já em lesões profundas e de difícil acesso, localizadas na ínsula, núcleos da base e tálamo, e em áreas eloquentes, os riscos de morbidade cirúrgica são maiores e podem variar de 5 a 18% com mortalidade de 2% (Gross *et al*, 2009; Pasqualin *et al*, 2014). Nas lesões localizadas no tronco cerebral, os riscos cirúrgicos são ainda mais acentuados, com uma morbidade inicial que chega a 45%, com 12% dos pacientes necessitando de traqueostomia ou gastrostomia e mortalidade de cerca de 1,5%. Embora haja uma melhora dessa morbidade inicial, 14,5% apresentam-se piores em avaliações tardias e com sequelas permanentes (Gross *et al*, 2013).

Portanto, a exérese das lesões profundas, em áreas eloquentes ou no tronco cerebral, costuma ser reservada apenas para os casos de hemorragias recorrentes ou déficit neurológico progressivo (Akers *et al*, 2017). Em casos de lesões consideradas inacessíveis cirurgicamente e história prévia de múltiplas hemorragias, o tratamento com radiocirurgia pode ser considerado (Nagy *et al*, 2010; Wen *et al*, 2019).

A ressecção cirúrgica de MCC também pode ser considerada em casos de epilepsia de difícil controle, quando o foco das crises é claramente relacionado à MCC. A lesionectomia pura está associada a um controle de crises em torno de 70 a 90% dos pacientes quando é realizada em até 1 ano após o início das crises. Em casos de tempo maior de crises antes do procedimento cirúrgico, a chance de controle é menor. Baseado nisso, a ILAE (Liga Internacional Contra a Epilepsia) recomenda a realização de cirurgia precoce em pacientes que não apresentem bom controle das crises com uma droga, mesmo que não entrem nos critérios específicos de crise de difícil controle (Ferroli *et al*, 2006; Englot *et al*, 2011; Rosenow *et al*, 2013; Von Der Brelie, Kuczaty e Von Lehe, 2014).

À medida que o conhecimento da patogênese da doença avança, com melhor conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na formação das lesões de MCC, novos alvos terapêuticos farmacológicos surgem e podem ser estratégias potenciais para a mudança da história natural da doença. Várias drogas estão sendo testadas e é possível que, em um futuro próximo, algumas delas estejam disponíveis para o tratamento dos pacientes com MCC (Chohan *et al*, 2019).

2.7 QUALIDADE DE VIDA

As escalas funcionais usadas na avaliação de pacientes com acidente vascular cerebral e outras patologias neurológicas são úteis para mensurar objetivamente o estado neurológico do paciente. No entanto, esses dados nem sempre refletem a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, pois ela é subjetiva e pode variar entre pacientes com a mesma condição. Portanto, o uso de medidas de resultados relatados pelos pacientes (*Patient Reported Outcome Measures - PROMs*), que refletem a perspectiva do indivíduo sobre sua saúde e tratamento, tem se tornado cada vez mais relevante na prática médica e pesquisa clínica. Essas avaliações servem como ferramentas complementares às avaliações funcionais neurológicas (Amtmann *et al*, 2018; Cella *et al*, 2019; Lapin *et al*, 2019; Arwert *et al*, 2022).

A história do EQ-5D-5L (EuroQol 5-dimensions 5-levels) começa em maio de 1987, quando um grupo de 14 pesquisadores de centros de 5 países europeus (Reino Unido, Holanda, Noruega, Suécia e Finlândia) se reuniu com o objetivo principal de testar a viabilidade de desenvolver conjuntamente um instrumento padronizado, genérico em relação às doenças, para descrever e medir a QVRS. Os membros do grupo EuroQol eram de diversas áreas, como economia, matemática, medicina, enfermagem, filosofia, psicologia e sociologia, e buscavam um instrumento que também permitisse a comparação entre populações de diversos países (Euroqol Group, 1990).

Inicialmente descrito como EuroQol Instrument, passou a ser formalmente descrito como EQ-5D em 1995. Apresentava 3 níveis de resposta para cada domínio e era denominado como EQ-5D-3L (Brooks, 1996). Posteriormente, uma nova versão manteve os cinco domínios, mas aumentou o nível de resposta para 5 (EQ-5D-5L), sendo a sua versão mais recente (Herdman *et al*, 2011). O EQ-5D tem sido amplamente usado desde a sua criação e o número de estudos utilizando o conjunto de instrumentos EQ-5D, registrados junto ao Grupo EuroQol, totalizava mais de 17.000 até 2015. Em 2016, o EQ-5D-3L estava disponível em 176 versões de linguagens diferentes e o EQ-5D-5L, em 138 (DEVLIN e BROOKS, 2017).

O PROMIS (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*) surgiu a partir de uma iniciativa do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH) no final de 2004. O PROMIS iria desenvolver e validar bancos de itens comuns e acessíveis para medir sintomas chave e conceitos de saúde aplicáveis a uma variedade de

condições crônicas, permitindo a aplicação eficiente e interpretável dos resultados relatados pelos pacientes em ensaios clínicos e na prática clínica (Cella *et al*, 2007). O principal objetivo da iniciativa PROMIS é desenvolver e avaliar, para a comunidade de pesquisa clínica, um conjunto de medidas públicas eficientes e flexíveis de resultados relatados pelos pacientes, incluindo a QVRS. A sua primeira versão ficou disponível em dezembro de 2008 (Cella *et al*, 2010).

Com mais de 100 domínios de QVRS determinados pelo PROMIS, era necessário identificar quais domínios eram mais relevantes para a maioria dos contextos de saúde. Foram então definidos 7 principais domínios que integrariam as versões de formulários curtos do PROMIS: ansiedade, depressão, fadiga, dor (interferência e intensidade), distúrbios do sono, função física e satisfação social. Com esses domínios, foram criados 3 formulários curtos com 29, 43 e 57 itens, que atendem à demanda por medidas multidimensionais e concisas dos domínios essenciais para aferição da QVRS através de resultados relatados pelos pacientes (Craig *et al*, 2014; Cella *et al*, 2019).

Estudos têm sido publicados com o objetivo de avaliar a QVRS dos pacientes com MCC e, dessa maneira, ajudar a definir o impacto da presença da doença assim como eventos relacionados, como sangramentos, déficit neurológico e epilepsia, e também de intervenções cirúrgicas nesse grupo de pessoas (Van Gompel *et al*, 2010; Dukatz *et al*, 2011; Cornelius *et al*, 2016; Bicalho *et al*, 2017; Kumar, Lanzino e Flemming, 2019; Herten *et al*, 2020; Kim *et al*, 2021; Shoubash *et al*, 2022; Rauschenbach *et al*, 2022; Flemming *et al*, 2024; Sandmann *et al*, 2025). Recentemente, dois ensaios clínicos envolvendo pacientes com MCC incluíram a avaliação da qualidade de vida por meio de resultados relatados pelos pacientes como medida de efetividade (Meesen *et al*, 2024; Care Pilot Trial Collaboration, 2024).

A maior parte dos trabalhos foca na avaliação da QVRS relacionada à cirurgia dos pacientes com MCC (Van Gompel *et al*, 2010; Dukatz *et al*, 2011; Cornelius *et al*, 2016; Bicalho *et al*, 2017; Shoubash *et al*, 2022). Van Gompel e outros (2010) avaliaram retrospectivamente a QVRS de pacientes que foram submetidos à cirurgia para ressecção de cavernomas associados à epilepsia refratária. Dos 102 pacientes selecionados, que foram operados entre 1971 e 2006, 30 responderam ao questionário enviado por correio eletrônico. Oitenta e sete por cento estavam livres de crises, 90% afirmaram que certamente fariam a cirurgia novamente e 10% provavelmente a fariam. Apesar de ser o primeiro estudo publicado sobre QVRS em

MCC, sua natureza retrospectiva e a baixa taxa de resposta comprometem seus achados. Outro ponto a ser destacado é que os autores utilizaram um questionário específico do estudo em vez de uma ferramenta padronizada e validada.

Dukatz e colaboradores (2011) relataram os resultados da QVRS, medidos pelo SF-36 (*Short form Health Survey 36 item*), de 71 pacientes submetidos à ressecção de MCC do tronco encefálico. Desses, 24 foram avaliados prospectivamente com avaliações pré e pós-operatórias, e 54% relataram melhora no componente mental do SF-36 após a cirurgia.

Cornelius e outros (2016), também avaliando a QVRS após intervenção cirúrgica, estudaram retrospectivamente 60 pacientes utilizando o SF-36. Pacientes com lesões fora do tronco encefálico apresentaram melhores resultados no componente físico do SF-36 em comparação com aqueles com lesões no tronco encefálico, mas não houve diferença entre os dois grupos em relação aos componentes de saúde mental.

Shoubash e colaboradores (2022) avaliaram a QVRS de longo prazo (intervalo médio de 8,7 anos entre a cirurgia e o preenchimento do formulário) em 44 pacientes submetidos à ressecção de CCM. Como resultado, pacientes que foram submetidos à ressecção de MCC em áreas eloquentes não apresentaram pior QVRS em comparação com aqueles com ressecção em áreas não eloquentes, exceto para a atividade física. Esse estudo retrospectivo utilizou o SF-12 (*Short form Health Survey 12 item*).

O grupo de pesquisa em MCC do HUCFF/UFRJ avaliou a QVRS, por meio do EQ-5D-3L e do SF-36, em pacientes operados e pacientes com indicação cirúrgica, mas que, por algum motivo, não foram operados. Foi evidenciado que os pacientes que não foram tratados cirurgicamente, embora com indicação, apresentaram QVRS semelhante à dos pacientes operados. Esse resultado validaria o manejo conservador para esse grupo de pacientes (Bicalho *et al*, 2017).

Kumar, Lanzino e Flemming (2019) utilizaram o PROMIS-29 para avaliar a QVRS de pacientes adultos com MCC do tronco encefálico. Nesse estudo, pelo menos um domínio do PROMIS foi pior do que a população de referência em 64,4% dos pacientes. Os autores concluíram que o PROMIS-29 fornece informações adicionais além das escalas funcionais e deve ser considerado em ensaios clínicos e avaliações de resultados de tratamento.

Herten e outros (2020) publicaram o estudo com a maior coorte de pacientes até o momento. Eles conduziram um estudo observacional entre novembro de 2017 e janeiro de 2020 e incluíram 219 pacientes com MCC não tratados. Os pacientes foram avaliados usando o SF-36 e uma escala própria para ansiedade e depressão. Os pesquisadores demonstraram uma diminuição na percepção da QVRS entre pacientes com MCC, mesmo entre indivíduos assintomáticos, em comparação com a população alemã. O mesmo grupo avaliou 37 pacientes com MCC e epilepsia que foram tratados clinicamente e não cirurgicamente, constatando que a epilepsia associada à MCC impacta negativamente a QVRS, independentemente do controle das crises com medicação antiepiléptica (Rauschenbach *et al*, 2022).

Recentemente, o grupo de pesquisa em doenças cerebrovasculares do Centro Médico da Universidade de Amsterdam publicou os resultados da QVRS de 205 pacientes com MCC não submetidos a nenhum tipo de tratamento. Foram utilizados o EQ-5D-5L e o PROMIS-29 como instrumentos de avaliação para a medida de resultados relatados pelos pacientes. Os pacientes com MCC reportaram uma pior QVRS em relação à população holandesa, especialmente nos domínios de saúde mental. Os pacientes com história de hemorragia sintomática prévia, epilepsia e os com MCC localizada no tronco cerebral apresentaram piores resultados de QVRS (Sandmann *et al*, 2025).

A QVRS de indivíduos com MCC manifestada com hemorragia sintomática no ano anterior foi avaliada em um estudo observacional, multicêntrico e prospectivo, que incluiu 110 pacientes (Kim *et al*, 2021). A QVRS foi determinada usando dois questionários: PROMIS-29 e EQ-5D. Verificou-se que mais de 30% relataram problemas de saúde afetando sua qualidade de vida, de acordo com o EQ-5D, e os pacientes apresentaram níveis de ansiedade piores do que a população de referência. A análise de acompanhamento desses pacientes mostrou uma melhora nos parâmetros de QVRS ao longo de 2 anos (Flemming *et al*, 2024).

Embora a maioria desses estudos ajude a entender como alguns fatores (cirurgia, localização, hemorragia e epilepsia) afetam a QVRS dos pacientes com MCC, outros, como o número de lesões, também podem desempenhar um papel crítico. Fox e colaboradores (2021) descobriram que, na MCCf, o maior número de lesões está associado ao início mais precoce de convulsões e à maior probabilidade de crises ao longo da vida de uma pessoa. Um estudo recente também mostrou que a contagem total de lesões na MCCf estava ligada ao risco aumentado de hemorragia

cerebral (Weinsheimer *et al*, 2023). Esses achados sugerem que pacientes com MCCf podem ter piores desfechos clínicos em comparação com aqueles com MCCe, devido à associação direta entre maior contagem de lesões e aumento dos riscos de hemorragia e epilepsia. No entanto, até o momento, não encontramos nenhum estudo que comparasse a QVRS entre MCCf e MCCe em língua inglesa.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a QVRS entre os pacientes com a forma familiar e a forma esporádica de MCC.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Comparar a QVRS entre os pacientes sintomáticos e assintomáticos, com a forma familiar de MCC.

4 MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO E DESENHO

Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado por pesquisadores qualificados no diagnóstico e tratamento de pacientes com MCC, em um único centro, incluindo apenas adultos (18 anos ou mais). Os indivíduos foram recrutados de 1º de julho de 2023 a 31 de junho de 2024, no ambulatório de MCC do serviço de neurocirurgia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Todos os pacientes que compareceram ao ambulatório para a realização de consultas nesse período foram convidados a participar da pesquisa. O estudo seguiu as diretrizes da declaração do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (von Elm *et al*, 2008).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os pacientes elegíveis eram adultos com 18 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de MCC com base em ressonância magnética de alta qualidade (1,5 ou 3T), incluindo uma sequência altamente sensível à hemosiderina (GRE ou SWI). Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de neoplasias malignas; uso regular de agentes quimioterápicos, imunomoduladores ou anticoagulantes; doença incapacitante concomitante de origem espinhal; doença inflamatória autoimune incapacitante; acidente vascular cerebral de origem diferente de cavernoma cerebral; e pacientes iletrados ou com incapacidade de ler, escrever ou interpretar textos.

Os pacientes foram estratificados como MCCf quando apresentavam múltiplas CCM no SWI ou GRE em ambos os hemisférios e histórico familiar, ou como MCCe quando tinham uma única lesão no sistema nervoso central ou múltiplas lesões associadas a uma DVA óbvia e sem histórico familiar. Embora os testes genéticos possam ajudar a confirmar um diagnóstico de MCCf, estudos recentes sugerem que eles não são necessários para essa confirmação (Akers *et al*, 2017; Flemming *et al*, 2023).

4.3 COLETA DE DADOS

Entre julho de 2023 e junho de 2024, durante consultas médicas regulares no HUCFF, os pacientes do ambulatório de MCC do serviço de neurocirurgia responderam a questionários impressos de QVRS. Os dados epidemiológicos foram coletados durante cada avaliação clínica e consistiam em: idade, sexo, escolaridade, forma da doença, localização da MCC na forma esporádica, histórico de hemorragia sintomática com sua localização e data do sangramento, história de epilepsia com especificação da data de início, data da última crise e número de medicamentos antiepilépticos, sintoma relacionado à MCC e data de início do mesmo, história de ressecção da MCC (em caso positivo, localização da MCC ressecada e data da operação), histórico de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, uso de álcool, uso de drogas ilícitas e presença de doença crônica (se positivo, qual e a data de início).

As apresentações clínicas das MCC foram categorizadas como sintomáticas (incluindo hemorragia e/ou convulsão) ou assintomáticas. A hemorragia intracerebral foi definida usando o consenso de hemorragia sintomática associada à MCC (Al-Shahi Salman *et al*, 2008). Os pacientes com epilepsia foram distribuídos em dois grupos. O primeiro grupo consistiu em pacientes que tinham apenas epilepsia e não tinham tido episódios prévios de hemorragia sintomática. Suas avaliações de ressonância magnética não mostraram sinais de hemossiderina além dos habituais depósitos regulares ao redor da lesão MCC. O segundo grupo compreendeu pacientes com epilepsia e história de hemorragia sintomática prévia.

A avaliação da QVRS utilizou dois instrumentos de medidas de resultados relatados pelos pacientes, validados para o português do Brasil: EuroQol 5 (EQ-5D-5L v3.1) e PROMIS-29 (versão 2.1). O EuroQol 5 (EQ-5D-5L) inclui uma escala visual analógica para a saúde global que varia de zero a cem, juntamente com questões específicas sobre mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão (uma questão para cada domínio). Cada questão oferece cinco opções de resposta (Anexo A). A primeira opção de resposta para cada questão do EuroQol 5, que representa uma melhor condição de saúde, foi pontuada com 1 ponto, e as demais com numerais sucessivos até a última opção de resposta com pontuação de 5. Portanto, quanto maior a pontuação em cada domínio, pior a condição de saúde associada. O PROMIS-29 é uma escala de saúde genérica que permite a avaliação

da qualidade de vida em sete domínios: depressão, ansiedade, atividades diárias (função física), dor, fadiga, distúrbios do sono e capacidade de participar de atividades e relacionamentos sociais. Cada domínio contém quatro questões, e as respostas são fornecidas em uma escala de cinco pontos, com uma escala adicional de onze pontos (de zero a dez) para a intensidade da dor (Anexo B). Foi utilizada a pontuação própria do questionário e cada domínio recebeu a soma dos pontos de cada um dos quatro itens que o compõem.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi conduzido seguindo os princípios expressos na Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF (CAAE 67128623.2.0000.5257). Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito (Anexo C).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

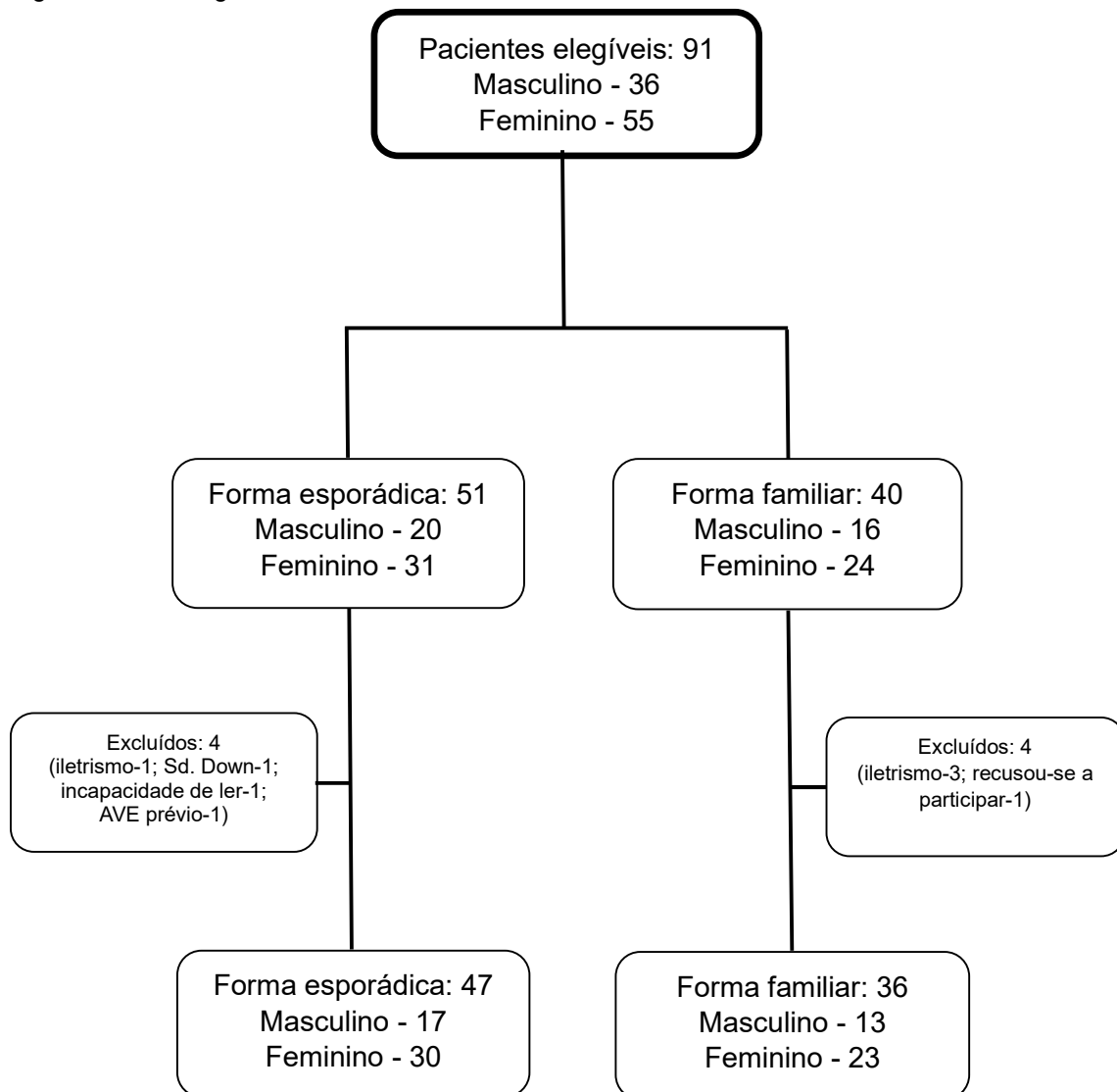
As análises estatísticas foram realizadas com os *softwares* STATA 13 (StataCorp LP, TX, EUA) e Jamovi (versão 2.5.6.0). As variáveis categóricas foram expressas como n (%) e os dados contínuos foram apresentados como média e desvio padrão (DP). Teste t e teste de Mann-Whitney foram aplicados para variáveis contínuas, enquanto a associação entre duas variáveis categóricas foi medida pelo teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson ou teste exato de Fisher. A regressão linear foi empregada controlando para gênero, idade, anos de escolaridade e operações prévias.

5. RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES

De 91 pacientes elegíveis, 83 (91,21%) foram incluídos no estudo. Oito pacientes não foram incluídos pelos seguintes motivos: quatro eram iletrados, um era incapaz de ler devido a estrabismo relacionado à MCC, um tinha sequelas de um acidente vascular encefálico não relacionado à MCC, um tinha síndrome de Down e outro recusou-se a participar (Figura 10).

Figura 10 – Fluxograma do estudo.



A média de idade dos pacientes foi de 45,37 anos ($\pm 14,75$), com 53 (63,86%) sendo do sexo feminino. O tempo médio entre o diagnóstico de MCC e o preenchimento dos questionários foi de 8,92 anos, com uma variação de 1 mês a 48 anos. Além disso, o número médio de anos de escolaridade foi de 12,48 anos ($\pm 3,87$). Havia 47 pacientes com MCCe (56,63%) e 36 com MCCf (43,37%). No grupo de pacientes com MCCe, a média de idade foi de 44,40 anos ($\pm 14,88$), com 30 mulheres (63,83%) e uma média de 12 anos ($\pm 3,81$) de escolaridade. No grupo de pacientes com MCCf, a média de idade foi de 46,64 anos ($\pm 14,69$), com 23 mulheres (63,89%) e uma média de 12,69 anos ($\pm 4,00$) de escolaridade. Trinta e dois pacientes (68,09%) apresentaram sintomas nas formas de MCCe, sendo que 21 (44,68%) tiveram hemorragia sintomática e 15 (31,91%), epilepsia. Nas formas de MCCf, 22 pacientes (61,11%) apresentavam sintomas, 14 (38,88%) tinham histórico de hemorragia sintomática e 15 (41,67%) tinham epilepsia. As variáveis dos dois grupos (MCCf e MCCe) foram semelhantes, sem diferenças estatisticamente significativas, demonstrando homogeneidade entre eles. Esses detalhes estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes. MCCe – forma esporádica de malformação cavernosa cerebral. MCCf – forma familiar de malformação cavernosa cerebral.

	MCCe	MCCf	P Valor
Sexo (Feminino)	30 (64%)	23 (64%)	1,000
Idade (anos)	44,40 $\pm$ 14,88	46,64 $\pm$ 14,69	0,282
Educação (anos)	12,32 $\pm$ 3,81	12,69 $\pm$ 4,00	0,603
Sintomáticos	32 (68%)	22 (61%)	0,643
Sangramento prévio	21 (45%)	14 (39%)	0,658
Epilepsia	15 (32%)	15 (42%)	0,369
Epilepsia sem sangramento	11 (23%)	8 (22%)	1,000
Operação prévia	7 (15%)	7 (19%)	0,768
Hipertensão arterial sistêmica	13 (28%)	11 (31%)	0,773
Diabetes mellitus	5 (11%)	4 (11%)	0,910
Tabagismo	2 (4%)	3 (8%)	0,297
História de consumo de álcool	17 (36%)	14 (39%)	0,800

5.2 ANÁLISES COMPARATIVAS DA QUALIDADE DE VIDA

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas medições de QVRS entre pacientes com MCCe e MCCf, em nenhum domínio dos dois instrumentos utilizados (Tabelas 2 e 3). Analisando apenas os pacientes sintomáticos, também não foram identificadas diferenças significativas do ponto de vista estatístico nas medidas de QVRS entre pacientes sintomáticos com MCCe e MCCf.

Tabela 2. Medidas do EQ-5D-5L nas formas esporádica (MCCe) e familiar (MCCf) dos pacientes com malformação cavernosa cerebral. Média com desvio-padrão e P Valor.

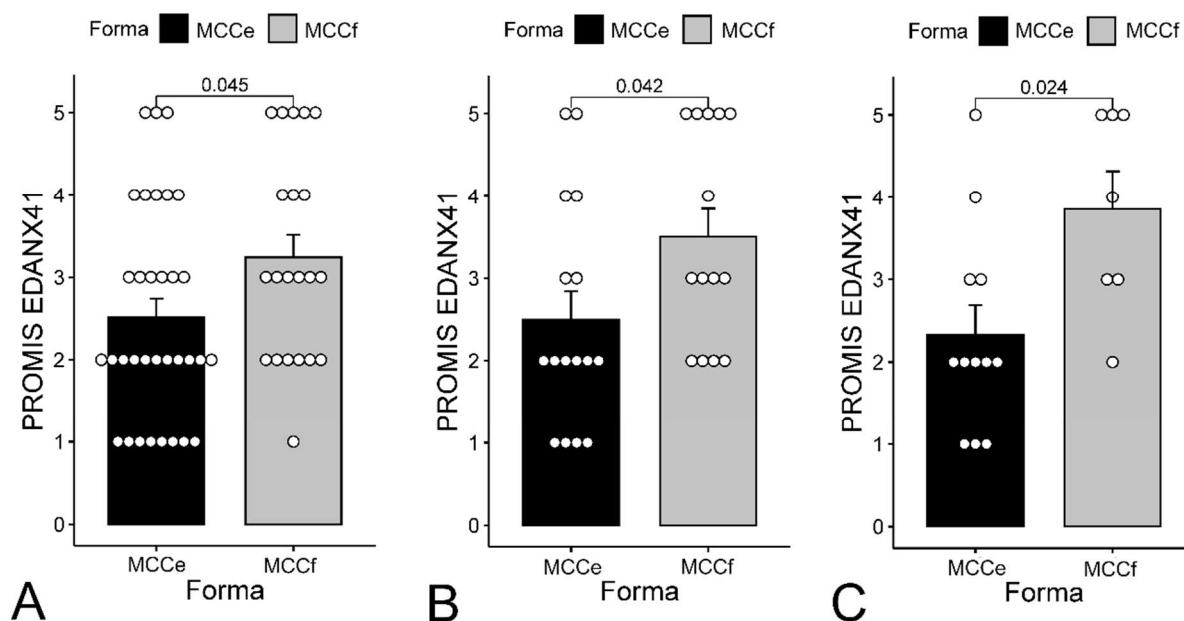
EuroQol 5D 5L	MCCe	MCCf	P Valor
Mobilidade	1,49 (0,80)	1,47 (0,74)	0,960
Cuidados pessoais	1,28 (0,58)	1,17 (0,45)	0,376
Atividades habituais	1,60 (0,80)	1,78 (1,10)	0,635
Dor/Mal-estar	2,00 (0,91)	2,19 (1,12)	0,517
Ansiedade/Depressão	2,26 (1,13)	2,08 (0,94)	0,611
Escala visual de saúde	73,09 (17,74)	72,08 (22,56)	0,774

Tabela 3. Resultados dos domínios do PROMIS-29 nas formas esporádicas (MCCe) e familiares (MCCf) dos pacientes com malformação cavernosa cerebral. Média com desvio-padrão e P Valor.

PROMIS-29 (Domínios)	MCCe	MCCf	P Valor
Função física	17,30 (3,70)	17,39 (3,67)	0,942
Ansiedade	10,55 (4,25)	11,36 (4,76)	0,494
Depressão	8,11 (3,77)	7,78 (3,86)	0,590
Fadiga	9,09 (3,96)	9,36 (3,94)	0,785
Distúrbios do sono	10,98 (3,89)	10,58 (3,31)	0,685
Satisfação social	15,28 (4,36)	14,67 (4,03)	0,389
Dor	8,45 (4,54)	8,78 (5,22)	0,900
Dor (EVA)	3,64 (3,24)	4,25 (2,86)	0,291

No entanto, foram observadas algumas diferenças estatisticamente significativas ao analisar cenários clínicos específicos. Em pacientes sintomáticos, os com MCCf apresentaram pontuações mais altas, o que significa pior resultado, do que aqueles com MCCe em um item do domínio de “Ansiedade” do PROMIS-29 (EDANX 41: “As minhas preocupações dominaram-me completamente...”) ($p = 0,045$) (Fig. 11A). Isso foi particularmente evidente nos indivíduos com epilepsia ($p = 0,042$) (Fig. 11B) e mais ainda entre aqueles que apresentaram convulsões sem história de hemorragia sintomática prévia ($p = 0,024$) (Fig. 11C). Os outros três itens que compõem o domínio de “Ansiedade” do PROMIS-29 não apresentaram diferença estatística entre os grupos. É importante notar que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, dentro de qualquer um dos domínios principais ou outros itens individuais.

Figura 11 – Item EDANX 41 entre os pacientes sintomáticos (A), com epilepsia (B), e com epilepsia sem história de sangramento (C). MCCe – forma esporádica da doença. MCCf – forma familiar da doença.



Analisando apenas os pacientes com MCCf, os pacientes sintomáticos exibiram pontuações significativamente mais altas, indicando pior resultado, no domínio “Atividades Habituais” do EQ-5D-5L ($p = 0,014$) (Fig. 12A) e pontuações mais baixas, que refletem pior resultado, no domínio de “Função Física” do PROMIS-29 ($p = 0,031$) (Fig. 12B). No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos outros cenários clínicos isolados — como hemorragia sintomática,

Tabela 4. Resultados do EQ-5D-5L em pacientes sintomáticos e assintomáticos com a forma familiar de malformação cavernosa cerebral (MCCf). Média com desvio-padrão e P Valor.

EuroQol 5D 5L	MCCf Sintomática	MCCf Assintomática	P Valor
Mobilidade	1,64 (0,79)	1,21 (0,58)	0,070
Cuidados pessoais	1,27 (0,55)	1,00 (0)	0,062
Atividades habituais	2,14 (1,25)	1,21 (0,43)	0,014
Dor/Mal-estar	2,36 (1,18)	1,93 (1,00)	0,287
Ansiedade/Depressão	2,09 (0,87)	2,07 (1,07)	0,808
Escala visual de saúde	67,73 (25,80)	78,93 (14,57)	0,253

Tabela 5. Resultados dos domínios do PROMIS-29 em pacientes sintomáticos e assintomáticos com a forma familiar de malformação cavernosa cerebral (MCCf). Média com desvio-padrão e P Valor.

PROMIS-29 (Domínios)	MCCf Sintomática	MCCf Assintomática	P Valor
Função física	16,18 (4,23)	19,29 (0,99)	0,031
Ansiedade	12,32 (4,58)	9,86 (4,82)	0,155
Depressão	8,14 (3,94)	7,21 (3,79)	0,430
Fadiga	9,95 (4,25)	8,43 (3,32)	0,414
Distúrbios do sono	10,14 (3,41)	11,29 (3,12)	0,253
Satisfação social	14,18 (3,94)	15,43 (4,20)	0,374
Dor	9,55 (5,67)	7,57 (4,33)	0,279
Dor (EVA)	4,68 (2,80)	3,57 (2,93)	0,349

6. DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a comparar a QVRS entre MCCf e MCCe. Trata-se de um estudo observacional, transversal, que visa determinar a QVRS utilizando dois instrumentos de medidas de resultados relatados pelos pacientes (PROMIS-29 e EQ-5D-5L), amplamente usados e validados para o português do Brasil. Nossa coorte de pacientes é semelhante às de outros estudos (Herten *et al*, 2020; Kim *et al*, 2021; Sandmann *et al*, 2025), tornando-a uma amostra representativa de pacientes com MCC e conferindo validade externa aos nossos achados. A alta porcentagem (43,37%) de casos familiares em nosso grupo se deve ao fato de nosso hospital ser um centro de referência para o manejo e tratamento de pacientes com MCCf.

Não foi verificada diferença na QVRS entre os pacientes com a forma familiar e a forma esporádica de MCC. Não foram encontradas diferenças significativas entre as duas formas da doença em nenhum domínio dos dois questionários utilizados (EQ-5D-5L e PROMIS-29).

Ao comparar apenas pacientes sintomáticos (hemorragia sintomática prévia e/ou epilepsia) entre os dois grupos, também não houve diferenças significativas em nenhum domínio dos dois questionários. No entanto, ao analisar os 29 itens do PROMIS-29 de forma independente, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em apenas um item dentro do domínio de ansiedade. Pacientes sintomáticos com MCCf tiveram pior avaliação do item EDANX 41 ("As minhas preocupações dominaram-me completamente...") em comparação com pacientes sintomáticos com MCCe. Esse resultado pior parece estar correlacionado principalmente aos pacientes com epilepsia entre os casos sintomáticos de MCCf. No entanto, nenhuma diferença foi observada no domínio da ansiedade entre pacientes sintomáticos nos grupos MCCf e MCCe.

Analisando apenas os pacientes com a forma familiar de MCC, e comparando pacientes sintomáticos e assintomáticos, foi observado pior desempenho no domínio de atividades habituais do EQ-5D-5L e no domínio de função física do PROMIS-29. É importante notar que a presença de sangramento prévio e/ou epilepsia afetou diretamente a função física dos pacientes com MCCf, sem impactar os domínios mentais de ambos os questionários.

A comparação dos resultados do presente estudo com outros trabalhos é difícil uma vez que não há estudos comparando a QVRS entre pacientes com MCCf e

MCCe. A maior parte dos trabalhos publicados avaliando a QVRS em pacientes com MCC foram direcionados para avaliar o impacto da ressecção cirúrgica de lesões de MCC na qualidade de vida desses pacientes (Van Gompel *et al*, 2010; Dukatz *et al*, 2011; Cornelius *et al*, 2016; Bicalho *et al*, 2017; Shoubash *et al*, 2022). Em nenhum deles há comparação dos resultados entre as duas formas da doença e alguns sequer mencionam a presença de pacientes com MCCf na coorte estudada.

Kumar e colaboradores (2019) avaliaram a QVRS em pacientes com MCC localizada no tronco cerebral, mas também não relataram a quantidade de pacientes com MCCf dentre o total de pacientes avaliados. O estudo foi feito através de questionário enviado pela internet e incluiu pacientes operados e não operados, mas sem nenhum tipo de comparação entre as formas familiar e esporádica da doença.

Herten e outros (2020) evidenciaram uma diminuição na QVRS percebida nos pacientes com MCC, mesmo nos indivíduos assintomáticos. Nesse estudo, o de maior coorte publicado até agora, havia apenas 28 pacientes com MCCf, representando 13% do total, mas nenhuma comparação foi feita com os pacientes com MCCe. A análise de um subgrupo com epilepsia desse estudo foi publicada depois e, do total de 37 pacientes, apenas 6 apresentavam a forma familiar de MCC (Rauschenbach *et al*, 2022).

Sandmann e colaboradores (2025) relataram uma diminuição da QVRS nos pacientes com MCC em comparação à população de referência. De um total de 205 pacientes com MCC, 33 apresentavam a forma familiar da doença. Entretanto não há comparação dos resultados entre os pacientes com MCCe e MCCf. Em análise de subgrupo, os pesquisadores observaram um pior resultado no domínio de ansiedade/depressão do EQ-5D-5L, e nos domínios de função física, ansiedade, depressão, fadiga e satisfação social do PROMIS-29 nos pacientes com hemorragia sintomática. Já os pacientes com epilepsia apresentaram pior resultado no domínio de depressão do PROMIS-29.

Quando comparamos os pacientes sintomáticos (hemorragia e/ou epilepsia) com os assintomáticos entre os pacientes com MCCf, observamos uma piora apenas nos domínios de atividades habituais do EQ-5D-5L e função física do PROMIS-29 nos pacientes sintomáticos, sem nenhuma diferença nos domínios mentais entre os dois grupos. Essa diferença dos nossos achados em relação ao grupo holandês (Sandmann *et al*, 2025) talvez seja pelo fato de termos pacientes tratados no nosso grupo e pelo maior tempo de diagnóstico dos nossos pacientes (9 anos versus 5 anos).

Esses fatores podem estar relacionados ao maior comprometimento dos domínios mentais verificados por Sandmann e colaboradores (2025).

Em um estudo observacional, multicêntrico e prospectivo, foi avaliada a QVRS de indivíduos com MCC que apresentaram hemorragia sintomática no último ano, utilizando-se o PROMIS-29 e o EQ-5D. Dos 110 pacientes incluídos nesse estudo, 45 (41%) eram MCCf. Com o objetivo de avaliar de que forma a hemorragia sintomática no último ano impacta a QVRS, os resultados desses pacientes foram comparados com a população de referência. Verificou-se que mais de 30% relataram problemas de saúde afetando sua qualidade de vida, de acordo com o EQ-5D, e também piores níveis de ansiedade em relação à população americana. Em uma análise de subgrupo, os pesquisadores não observaram diferenças entre MCCe e MCCf nesse grupo específico de pacientes com hemorragia sintomática há menos de 1 ano (Kim *et al*, 2021). Similarmente, nosso estudo não evidenciou diferenças na QVRS entre os grupos com MCCe e MCCf quando avaliamos os pacientes sintomáticos. Quando analisamos apenas hemorragia prévia, também não houve diferença estatística entre as formas familiar e esporádica em nenhum domínio dos dois instrumentos utilizados, corroborando os achados de Kim e colaboradores (2021).

Uma análise da QVRS de pacientes com MCCf incluídos no estudo Treat_CCM foi conduzida usando o questionário SF-36. O estudo foi projetado para avaliar a eficácia e segurança do propranolol no tratamento desse grupo de pacientes. A análise mostrou um agravamento, estatisticamente significativo, da pontuação do componente físico em comparação com a população de referência. Escalas específicas revelaram que não houve ansiedade demonstrada no grupo de pacientes, mas a depressão clinicamente significativa estava presente em 31,7% dos pacientes (Meesen *et al*, 2024). É importante notar que não havia pacientes com MCCe nessa análise para comparação dos achados.

Uma característica da MCCf é o surgimento de novas lesões e isso indica o comportamento dinâmico dessa forma da doença. O prognóstico da MCCf não é bem conhecido uma vez que os estudos têm poucos pacientes e seguimento limitado (Kattapong, Hart e Davis, 1995; Claterbuck *et al*, 2000; Labauge *et al*, 2007). O risco de hemorragia em pacientes com MCCf tem sido relatado como variando de 2,8% a 16,5% por paciente por ano, o que sugere maior risco quando comparado aos pacientes com MCCe (Galvão *et al*, 2024).

O comportamento dinâmico das lesões de MCC foi inicialmente descrito por Zabramski e colaboradores (1994) em um estudo que acompanhou 21 pacientes com MCCf por um período médio de 2,2 anos. Os autores observaram o aparecimento de novas lesões em 29% dos pacientes (0,4 lesões por paciente por ano), alteração do sinal das lesões na RM em 38% dos pacientes e aumento do tamanho das lesões em 19% dos pacientes. Além disso, a taxa de sangramento foi de 6,5% por paciente por ano.

Labauge e colaboradores (2000) confirmaram a natureza dinâmica das lesões de MCC na forma familiar da doença em estudo com RM em 40 pacientes com MCCf. Foram demonstradas alterações em 70% dos pacientes em um tempo médio de seguimento de 3,2 anos. Novas lesões foram vistas em 27,5%, alteração de sinal em 27,5% e sangramento em 35% dos pacientes. O mesmo grupo publicou um estudo prospectivo em que acompanhou 33 pacientes assintomáticos com MCCf durante 2 anos. Nesse período, foi verificado que 6% dos pacientes manifestaram sintomas e 45% dos pacientes apresentaram alterações na RM seriada (Labauge *et al*, 2001).

Mais recentemente, Carrión-Penagos e outros (2021) avaliaram as mudanças assintomáticas na RM, incluindo hemorragia subclínica, crescimento e formação de novas lesões através de um estudo longitudinal em pacientes com MCC. Nesse estudo, as taxas de mudanças assintomáticas por paciente por ano foram significativamente maiores em pacientes com MCCf quando comparadas em pacientes com MCCe (22% e 3% respectivamente). Além disso, a taxa de sangramento por paciente por ano foi maior nos pacientes com MCCf em relação aos com MCCe (10,4% contra 4,5%). Os autores também observaram que a formação de novas lesões em pacientes com MCCf foi maior nos casos que tiveram hemorragia sintomática prévia, sugerindo que a formação de novas lesões na MCCf serviria como um indicador de instabilidade da doença.

Em um estudo prospectivo, com 75 pacientes com MCCf, Alalfi, Lanzino e Flemming (2023) verificaram uma taxa de sangramento de 4,0% por paciente por ano e de 1,2% por paciente por ano para epilepsia. Em um período de acompanhamento de quase 10 anos, 64% dos pacientes apresentaram ao menos 1 episódio de hemorragia e 32%, epilepsia. Mesmo assim, 83% dos pacientes estavam independentes e a presença de múltiplos episódios de sangramento estava diretamente relacionada à menor independência dos pacientes.

O grupo de pesquisa em MCC do HUCFF, em um estudo recente com 47 pacientes com MCCf, verificou uma taxa de sangramento sintomático de 1,02% por paciente por ano. A presença de epilepsia no diagnóstico inicial estava associada à um maior risco de novos episódios de epilepsia durante o acompanhamento. Noventa e seis por cento dos pacientes estavam independentes (Galvão *et al*, 2024).

Fox e outros (2021), analisando uma coorte com 479 pacientes com MCCf, observaram que a incidência de epilepsia aumentava com a idade dos pacientes, chegando a 60,4% nos maiores de 80 anos. Também evidenciaram correlação direta entre o número de lesões e o início mais precoce de crises epiléticas e a maior probabilidade de epilepsia ao longo da vida.

Weinsheimer e colaboradores (2023), avaliando 386 pacientes com a forma familiar de MCC, relataram que o número de lesões estava associado a maior risco de sangramento durante o período do estudo. O número total de lesões dos pacientes ao entrarem no estudo foi um preditor significativo de hemorragia sintomática, independente de hemorragias prévias.

Esse comportamento dinâmico das lesões nos pacientes com MCCf, associado a maior risco de epilepsia e de sangramento relacionados ao maior número de lesões, sugere que a forma familiar da doença esteja associada à maior gravidade (Carrión-Penagos *et al*, 2021; Fox *et al*, 2021; Santos *et al*, 2022; Weinsheimer *et al*, 2023). O surgimento de novas lesões em pacientes com MCCf bem como a impossibilidade de cura através de ressecção cirúrgica nesse grupo de pacientes, associados ao maior risco de epilepsia e hemorragias, poderiam estar relacionados à pior percepção da QVRS nos pacientes com MCCf quando comparados aos com MCCe.

Entretanto, no presente estudo não foi verificada pior QVRS no grupo de pacientes com MCCf, quando comparado ao de pacientes com MCCe. Conviver com parentes que têm a doença pode ajudar a criar uma rede de apoio familiar. Além disso, o conhecimento prévio da condição pode impactar positivamente esses pacientes e reduzir o efeito geral da MCC na sua percepção de saúde.

A principal contribuição deste trabalho é o seu ineditismo, por ser o primeiro estudo a comparar a qualidade de vida entre pacientes com as formas familiar e esporádica da doença. Outro aspecto positivo é que conduzimos presencialmente com os pacientes, tanto a coleta de dados quanto as entrevistas para o preenchimento dos questionários, evitando assim interpretações errôneas. Alguns estudos realizam entrevistas e completam questionários remotamente por telefone ou e-mail.

Nosso estudo possui algumas limitações. Primeiro, incluímos apenas pacientes tratados em ambiente ambulatorial durante um período de doze meses, o que limitou o número de participantes. Entretanto, o número de pacientes incluídos no nosso estudo não difere muito da maioria dos estudos publicados que analisam a qualidade de vida em pacientes com MCC. Segundo, foi um estudo de centro único, realizado em um hospital universitário que serve como centro de referência para o manejo dos pacientes com MCC no Brasil. Como centro de referência, é comum o recebimento de casos mais complexos e isso pode ter introduzido um viés de seleção de pacientes. Um estudo multicêntrico seria útil para confirmar os achados aqui apresentados. Terceiro, nosso estudo foi observacional e transversal. Um estudo de acompanhamento longitudinal pode fornecer novas informações sobre o tema, uma vez que a MCC é uma doença dinâmica, especialmente na sua forma familiar. Essa limitação é atenuada pelo fato de que a maioria dos pacientes incluídos tem sido acompanhada em nosso hospital por um longo período, com um tempo médio de diagnóstico de quase nove anos. Quarto, utilizamos dois instrumentos genéricos (PROMIS-29 e EQ-5D-5L) para avaliar a QVRS, uma vez que não existem instrumentos de medidas de resultados relatados pelos pacientes específicos para a doença em questão.

7. CONCLUSÃO

- Não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas na QVRS entre os pacientes com a forma familiar e a forma esporádica de MCC.
- Entre os pacientes com a forma familiar da doença, foi verificada pior avaliação da QVRS no grupo sintomático, nos domínios de atividades habituais do EQ-5D-5L e de função física do PROMIS-29.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGOSTI, E.; FLEMMING, K. D.; LANZINO, G. Symptomatic Cavernous Malformation Presenting with Seizure without Hemorrhage: Analysis of Factors Influencing Clinical Presentation. **World Neurosurg**, v. 129, p. e387-e392, set. 2019.
- AKERS, A. L.; JOHNSON, E.; STEINBERG, G. K.; ZABRAMSKI, J. M.; MARCHUK, D. A. Biallelic somatic and germline mutations in cerebral cavernous malformations (CCMs): evidence for a two-hit mechanism of CCM pathogenesis. **Hum Mol Genet**, v. 18, n. 5, p. 919-930, mar. 2009.
- AKERS, A. *et al.* 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**, v. 80, n. 5, p. 665-680, maio, 2017.
- ALALFI, M.O.; LANZINO, G.; FLEMMING K.D. Clinical presentation, hemorrhage risk, and outcome in patients with familial cavernous malformations: a pragmatic prospective analysis of 75 patients. **J Neurosurg**, v. 139, n. 4, p. 1018-1024, mar. 2023.
- AL-SHAHI, R *et al.* Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). **Stroke**, v. 34, n. 5, p. 1163-1169, maio, 2003.
- AL-SHAHI SALMAN, R. *et al.* Untreated clinical course of cerebral cavernous malformation: a prospective, population-base cohort study. **Lancet Neurol**, v.11, n. 3, p. 217-224, mar. 2012.
- AL-SHAHI SALMAN, R.; BERG, M. J.; MORRISON, L.; AWAD, I. A Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. **Stroke**, v. 39, n. 12, p. 3222-3230, dez. 2008.
- AMTMANN, D.; BAMER, A.M.; KIM, J.; CHUNG, H.; SALEM, R. People with multiple sclerosis report significantly worse symptoms and health related quality of life than the US general population as measured by PROMIS and NeuroQoL outcome measures. **Disabil Health J**, v. 11, n. 1, p. 99-107, jan. 2018.
- ARWERT, H. J.; OOSTERVEER, D. M.; SCHOONES, J. W.; TERWEE, C. B.; VLIET VLIELAND, T. P. M. Use of patient-reported outcomes measurement information system measures in clinical researches in patients with stroke: A systematic literature review. **Arch Rehabil Res Clin Transl**, v. 4, n. 2, p. 1-10, mar. 2022.
- AWAD, I.; JABBOUR, P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. **Neurosurg Focus**, v. 21, n. 1, e7, jul. 2006.
- AWAD, I. A.; POLSTER, S. P. Cavernous angiomas: deconstructing a neurosurgical disease. **J Neurosurg**, v. 131, n. 1, p.1-13, jul. 2019.
- BARKER 2ND, F. G.; AMIN-HANJANI, S; BUTLER, W. E.; LYONS, S; OJEMANN, R. G.; CHAPMAN, P. H.; OGILVY, C. S. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system. **Neurosurgery**, v.

49, n. 1, p. 15-24, jul. 2001.

BATRA, S.; LIN, D.; RECINOS, P. F.; ZHANG, J.; RIGAMONDI, D. Cavernous Malformations: Natural history, diagnosis and treatment. **Nature Rev Neurol**, v. 5, n. 12, p. 659-670, dez. 2009.

BICALHO, V. C.; BERGMANN, A.; DOMINGUES, F.; FROSSARD, J. T.; SOUZA, J. M. Cerebral cavernous malformations: Patient-reported outcome validates conservative management. **Cerebrovasc Dis**, v. 44, n. 5-6, p. 313-319, out. 2017.

BROOKS, R. EuroQol: the current state of play. **Health Policy**, v. 37, n. 1, p. 53-72, jul. 1996.

CAMPBELL, P. G.; JABBOUR, P.; YADLA, S.; AWAD, I. A. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. **Neurosurg Focus**, v. 29, n. 3, E6, set. 2010.

CARE PILOT TRIAL COLLABORATION. Medical management and surgery versus medical management alone for symptomatic cerebral cavernous malformation (CARE): a feasibility study and 53tende53zed, open, pragmatic, pilot phase trial. **Lancet Neurol**, v. 23, n. 6, p. 565-576, jun. 2024.

CARRIÓN-PENAGOS, J. *et al.* Subclinical imaging changes in cerebral cavernous angiomas during prospective surveillance. **J Neurosurg**, v. 134, n. 3, p. 1147-1154, abr. 2021.

CELLA, D. *et al.* PROMIS Cooperative Group. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. **Med Care**, v. 45, n. 5 (Supl. 1), p. S3-S11, maio, 2007.

CELLA, D. *et al.* PROMIS Cooperative Group. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. **J Clin Epidemiol**, v. 63, n. 11, p. 1179-1194, nov. 2010.

CELLA, D. *et al.* PROMIS adult health profiles: Efficient short-form measures of seven health domains. **Value Health**, v. 22, n. 5, p. 537-544, maio, 2019.

CHOHAN, M. O. *et al.* Emerging Pharmacologic Targets in Cerebral Cavernous Malformation and Potential Strategies to Alter the Natural History of a Difficult Disease: A Review. **JAMA Neurol**, v. 76, n. 4, p. 492-500, abr. 2019.

CHOQUET, H. *et al.* Brain Vascular Malformation Consortium (BVMC) Study. Polymorphisms in inflammatory and immune response genes associated with cerebral cavernous malformation type 1 severity. **Cerebrovasc Dis**, v. 38, n. 6, p. 433-440, dez. 2014.

CLATTERBUCK, R. E.; MORIARITY, J. L.; ELMACI I.; LEE, R. R.; BREITER, S. N.;

RIGAMONTI, D. Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. **J Neurosurg**, v. 93, n. 6, p. 981-986, dez. 2000.

CORNELIUS, J. F.; KURTEN, K.; FISCHER, I.; HANGGI, D.; STEIGER, H. J. Quality of life after surgery for cerebral cavernoma: Brainstem versus nonbrainstem location. **World Neurosurg**, v. 95, n. p. 315-321, nov. 2016.

COX, E. M.; BAMBAKIDIS, N. C.; COHEN, M. L. Pathology of cavernous malformations. **Handb Clin Neurol**, v. 143, p. 267-277, 2017.

CRAIG, B. M. *et al.* US valuation of health outcomes measured using the PROMIS-29. **Value Health**, v. 17, n. 8, p. 846-853, dez. 2014.

CUTSFORTH-GREGORY, J. K.; LANZINO, G.; LINK, M. J.; BROWN, R. D.; FLEMMING, K. D. Characterization of radiation-induced cavernous malformations and comparison with a nonradiation cavernous malformation cohort. **J Neurosurg**, v. 122, n. 5, p. 1214-1222, maio, 2015.

DALYAI, R. T. *et al.* Management of incidental cavernous malformations: a review. **Neurosurg Focus**, v. 31, n. 6, E5, dez. 2011.

DEVLIN, N. J.; BROOKS, R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. **Appl Health Econ Health Policy**, v. 15, n. 2, p. 127-137, abr. 2017.

DUKATZ, T. *et al.* Quality of life after brainstem cavernoma surgery in 71 patients. **Neurosurgery**, v. 69, n. 3, p. 689-695, set. 2011.

ENGLLOT, D. J.; HAN, S. J.; LAWTON, M. T.; CHANG, E. F. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. **J Neurosurg**, v. 115, n. 6, p. 1169-1174, dez. 2011.

EUROQOL GROUP. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health Policy**, v. 16, n. 3, p. 199-208, dez. 1990.

FERROLI, P.; CASAZZA, M.; MARRAS, C.; MENDOLA, C.; FRANZINI, A.; BROGGI, G. Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. **Neurol Sci**, v. 26, n. 6, p. 390-394, fev. 2006.

FISHER, A.; ZALVIDE, J.; FAUROBERT E.; ALBIGES-RIZO, C.; TOURNIER-LASSERVE, E. Cerebral cavernous malformations: from CCM genes to endothelial cell homeostasis. **Trends Mol Med**, v. 19, n. 5, p. 302-308, maio, 2013.

FISHER, O. S. *et al.* Structure and vascular function of MEKK3-cerebral cavernous malformations 2 complex. **Nat Commun**, 6, 7937, ago. 2015.

FLEMMING, K. D.; LANZINO, G. Cerebral Cavernous Malformation: What a Practicing Clinician Should Know. **Mayo Clin Proc**, v. 95, n. 9, p. 2005-2020, set. 2020.

FLEMMING, K. D. *et al.* Cavernous Malformation Hemorrhagic Presentation at Diagnosis Associated with Low 25-Hydroxy-Vitamin D Level. **Cerebrovasc Dis**, v. 49, n. 2, p. 216-222, abr. 2020.

FLEMMING, K. D. *et al.* Population-based prevalence of cerebral cavernous malformations in older adult. **JAMA Neurol**, v. 74, n. 7, p. 801-805, jul. 2017.

FLEMMING, K. D.; SMITH, E.; MARCHUK, D.; DERRY, W. B. Familial cerebral cavernous malformations. 2023. In M. P. Adam; J. Feldman; G. M. Mirzaa; R. A. Pagon; S. E. Wallace; L. J. H. Bean; K. W. A. Amemiya (Eds). **GeneReviews [Internet]**, Seattle (WA); University of Washington, Seattle (1993-2024).

FLEMMING, K. D. *et al.* Trial readiness of cavernous malformations with symptomatic hemorrhage, Part I: Event rates and clinical outcome. **Stroke**, v. 55, n. 1, p. 22-30, jan. 2024.

FOX, C. K. *et al.* Seizure incidence rates in children and adults with familial cerebral cavernous malformations. **Neurology**, v. 97, n. 12, p. e1210-e1216, set. 2021.

GALVÃO, G. D. F.; FILHO, R. C.; CUNHA, A. M.; SOARES, A. G.; FILHO, M. A. D.; DE SOUZA, J. M. Infratentorial cerebral cavernous malformation may be a risk factor for symptomatic bleeding and precocity of symptoms: A multicenter, propensity score matched, case-control study. **Curr Neurovasc Res**, v. 21, n. 2, p. 177-183, mar. 2024.

GALVÃO, G. D. F. *et al.* Clinical features, hemorrhage risk and epilepsy outcomes of familial cerebral cavernous malformation: A 20-year observational pragmatic single-center study. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 25, n. 12, 108041, set. 2024.

GAULT, J.; SAIN, S.; HU, L. J.; AWAD, I. A. Spectrum of genotype and clinical manifestations in cerebral cavernous malformations. **Neurosurgery**, v. 59, n. 6, p. 1278-1285, dez. 2006.

GINGRAS, A. R.; LIU, J. J.; GINSBERG, M. H. Structural basis of the junctional anchorage of the cerebral cavernous malformations complex. **J Cell Biol**, v. 199, n. 1, p. 39-48, out. 2012.

GIRARD, R. *et al.* Plasma Biomarkers of Inflammation and Angiogenesis Predict Cerebral Cavernous Malformation Symptomatic Hemorrhage or Lesional Growth. **Circ Res**, v. 122, n. 12, p. 1716-1721, jun. 2018.

GROSS, B. A.; DU, R. Cerebral cavernous malformations: natural history and clinical management. **Expert Rev Neurother**, v. 15, n. 7, p. 771-777, jun. 2015.

GROSS, B. A.; DU, R. Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a systematic pooled analysis. **J Neurosurg**, v. 126, n. 4, p. 1079-1087, abr. 2017.

GROSS, B. A.; BATJER, H. H.; AWAD, I. A.; BENDOK, B. R. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. **Neurosurgery**, v. 65, n. 1, p. 7-18,

jul. 2009.

GROSS, B. A.; BATJER, B. A.; AWAD, I. A.; BENDOK, B. R.; DU, R. Brainstem cavernous malformations: 1390 surgical cases from the literature. **World Neurosurg**, v. 80, n. 1-2, p. 89-93, jul/ago. 2013.

HERDMAN, M. *et al.* Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). **Qual Life Res**, v. 20, n. 10, p. 1727-1736, dez. 2011.

HERTEN, A. *et al.* Health-related quality of life in patients with untreated cavernous malformations of the central nervous system. **Eur J Neurol**, v. 28, n. 2, p. 491-499, fev. 2020.

HILDER, T. L. *et al.* Proteomic identification of the cerebral cavernous malformation signaling complex. **J Proteome Res**, v. 6, n. 11, p. 4343-4355, nov. 2007.

HONG, T. *et al.* Somatic MAP3K3 and PIK3CA mutations in sporadic cerebral and spinal cord cavernous malformations. **Brain**, v. 144, n. 9, p. 2648-2658, out. 2021.

HORNE, M. A. *et al.* Cerebral Cavernous Malformations Individual Patient Data Meta-analysis Collaborators. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. **Lancet Neurol**, v. 15, n. 2, p. 166-173, fev. 2016.

JOSEPHSON, C. B.; LEACH, J. P.; DUNCAN, R.; ROBERTS, R. C.; COUNSELL, C. E.; AL-SHAHI SALMAN, R. Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMs) steering committee and collaborators. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. **Neurology**, v. 76, n. 18, p. 1548-1554, maio, 2011.

KATTAPONG, V. J.; HART, B. L.; DAVIS, L. E. Familial cerebral cavernous angiomas: clinical and radiologic studies. **Neurology**, v. 45, n. 3, p. 492-497, mar. 1995.

KIM, H. *et al.* Baseline characteristics of patients with cavernous angiomas with symptomatic hemorrhage in multisite trial readiness project. **Stroke**, v. 52, n. 12, p. 3829-3838, dez. 2021.

KUMAR, S.; LANZINO, G.; FLEMMING, K. D. Affected health domains in patients with brainstem cavernous malformations. **Acta Neurochir (Wien)**, v. 161, n. 12, p. 2521-2526, dez. 2019.

KUROEDOV, D.; CUNHA, B.; PAMPLONA, J.; CASTILLO, M.; RAMALHO, J. Cerebral cavernous malformations: Typical and atypical imaging characteristics. **J Neuroimaging**, v. 33, n. 2, p. 202-217, mar. 2023.

LABAUGE, P.; BRUNEREAU, L.; LÉVY, C.; LABERGE, S.; HOUTTEVILLE, J. P. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. **Neuroradiology**, v. 42, n. 5, p. 327-332, maio, 2000.

LABAUGE, P.; BRUNEREAU, L.; LABERGE, S.; HOUTTEVILLE, J.P. Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1825-1828, nov. 2001.

LABAUGE, P.; DENIER, C.; BERGAMETTI, F.; TOURNIER-LASSERVE, E. Genetics of Cavernous Angiomas. **Lancet Neurol**, v. 6, n. 3, p. 237-244, mar. 2007.

LAPIN, B.; THOMPSON, N. R.; SCHUSTER, A.; KATZAN, I. L. Clinical utility of patient-reported outcome measurement information system domain scales. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 12, n. 1, p. 1-9, jan. 2019.

LAZZARONI, F. *et al.* Circulating biomarkers in familial cerebral cavernous malformation. **EbioMedicine**, v. 99, 104914, jan. 2024.

LYNE, S. B. *et al.* Biomarkers of cavernous angioma with symptomatic hemorrhage. **JCI Insight**, v. 4, n. 12, p. 1-16, jun. 2019.

MCDONALD, D. A. *et al.* Lesions from patients with sporadic cerebral cavernous malformations harbor somatic mutations in the CCM genes: evidence for a common biochemical pathway for CCM pathogenesis. **Hum Mol Genet**, v. 23, n. 16, p. 4357-4370, ago. 2014.

MEESSEN, J. M. T. A. *et al.* Patient-report outcome measures in patients with familial cerebral cavernous malformations: results from the Treat_CCM trial. **Front Neurol**, v. 15, 1338941, fev. 2024.

MENG, G. *et al.* The association between cerebral developmental venous anomaly and concomitant cavernous malformation: an observational study using magnetic resonance imaging. **BMC Neurol**, v. 14, n. 50, mar. 2014.

MOORE, S. A.; BROWN JR, R. D.; CHRISTIANTSON, T. J.; FLEMMING, K. D. Long-term natural history of incidentally discovered cavernous malformations in a single-center cohort. **J Neurosurg**, v. 120, n. 5, p. 1188-1192, maio, 2014.

NAGY, G. *et al.* Stereotactic radiosurgery for deep-seated cavernous malformations: a move toward more active, early intervention. Clinical article. **J Neurosurg**, v. 113, n. 4, p. 691-699, out. 2010.

PASQUALIN, A.; MENEGHELLI, P.; GIAMMARUSTI, A.; TURAZZI, S. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas. **Acta Neurochir Suppl**, v. 119, p. 117-123, 2014.

PATET, G.; BARTOLI, A.; MELING, T. R. Natural history and treatment options of radiation-induced brain cavernomas: a systematic review. **Neurosurg Rev**, v. 45, n. 1, p. 243-251, fev. 2022.

PETERSEN, T. A.; MORRISON, L. A.; SCHRADER, R. M.; HART, B. L. Familial versus sporadic cavernous malformations: differences in developmental venous anomaly association and lesion phenotype. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 31, n. 2, p.

377-382, fev. 2010.

POLSTER, S. P. *et al.* Permissive microbiome characterizes human subjects with a neurovascular disease cavernous angioma. **Nat Commun**, v. 11, 2659, maio, 2020.

RAUSCHENBACH, L. *et al.* Quality of life and mood assessment in conservatively treated cavernous malformation-related epilepsy. **Brain Behav**, v. 12, n. 6, p. 1-9, jun. 2022.

REN, A. A. *et al.* PIK3CA and CCM mutations fuel cavernomas through a cancer-like mechanism. **Nature**, v. 594, n. 7862, jun. 2021.

RIANT, F.; BERGAMETTI, F.; AVRIGNAC, X.; BOULDAY, G.; TOURNIER-LASSERVE, E. Recent insights into cerebral cavernous malformations: the molecular genetics of CCM. **FEBS Journal**, v. 277, n. 5, p. 1070-1075, mar. 2010.

RIOLO, G.; RICCI, C.; BATTISTINI, S. Molecular Genetic Features of Cerebral Cavernous Malformations (CCM) Patients: An Overall View from Genes to Endothelial Cells. **Cells**, v. 10, n. 3, p. 704, mar. 2021.

ROBINSON JR, J. R.; AWAD, I. A.; MASARYK, T. J.; ESTES, M. L. Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. **Neurosurgery**, v. 33, n. 4, p. 547-555, out. 1993.

ROSENOW, F. *et al.* Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management-report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 54, n. 12, p. 2025-2035, dez. 2013.

SANDAMANN, A.C.A.; KEMPENEERS, M.A.; VAN DEN BERG, R.; VANDERTOP, W.P.; VERBAAN, D.; COUTINHO, J.M. Patient-reported outcomes in conservatively managed cerebral cavernous malformations. **J Neurol**, v. 272, n.12, 2025.

SANTOS, A. N. *et al.* Multiple cerebral cavernous malformations: Clinical course of confirmed, assumed and non-familial disease. **Eur J Neurol**, v. 29, n. 5, p. 1427-1434, maio 2022.

SHI, C. *et al.* Immune Response in Human Cerebral Cavernous Malformations. **Stroke**, v. 40, n. 5, p. 1659-1665, maio, 2009.

SHIH, Y. C. *et al.* Clinical characteristics and long-term outcome of cerebral cavernous malformations-related epilepsy. **Epilepsia**, v. 63, n. 8, p. 2056-2067, ago. 2022.

SHOUBASH, L. *et al.* Long-term outcome and quality of life after CNS cavernoma resection: eloquent vs. non-eloquent areas. **Neurosurg Rev**, v. 45, n. 1, p. 649-660, fev. 2022.

SNELLINGS, D. A. *et al.* Cerebral cavernous malformation: from mechanism to therapy. **Circ Res**, v. 129, n. 1, p. 195-215, jun. 2021.

- SOUZA, J. M.; DOMINGUES, R. C.; CRUZ JR, L. C. H.; DOMINGUES, F. S.; IASBECK, T.; GASPARETTO, E. 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. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 29, n. 1, p. 154-158, jan. 2008.
- STOCKTON, R. A.; SHENKAR, R.; AWAD, I. A.; GINSBERG, M. H. Cerebral cavernous malformations proteins inhibit Rho kinase to stabilize vascular integrity. **J Exp Med**, v. 207, n. 4, p. 881-896, abr. 2010.
- TANG, A. T. *et al.* Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. **Nature**, v. 545, n. 7654, p. 305-310, maio, 2017.
- TANG, A. T. *et al.* Distinct cellular roles for PDCD10 define a gut-brain axis in cerebral cavernous malformation. **Sci Transl Med**, v. 11, n. 520, eaaw3521, nov. 2019.
- TASLIMI, S.; MODABBERNIA, A.; AMIN-HANJANI, S.; BARKER 2ND, F. G.; MACDONALD, R. L. Natural history of cavernous malformation: Systematic review and meta-analysis of 25 studies. **Neurology**, v. 86, n. 21, p. 1984-1991, maio, 2016.
- TASLIMI, S.; KU, J. C.; MODABBERNIA, A.; MACDONALD, R. L. Hemorrhage, Seizures, and Dynamic Changes of Familial versus Nonfamilial Cavernous Malformation: Systematic Review and Meta-analysis. **World Neurosurg**, v. 126, p. 241-246, jun. 2019.
- VAN GOMPEL, J. J.; MARSH, W. R.; MEYER, F. B.; WORRELL, G. A. Patient-assessed satisfaction and outcome after microsurgical resection of cavernomas causing epilepsy. **Neurosurg Focus**, v. 29, n. 3, E16, set. 2010.
- VON DER BRELIE, C.; KUCZATY, S.; VON LEHE, M. Surgical management and long-term outcome of pediatric patients with different subtypes of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. **J Neurosurg Pediatr**, v. 13, n. 6, p. 699-705, jun. 2014.
- VON ELM, E.; ALTMAN, D.G.; EGGER, M.; POCKOCK, S.J.; GOTZSCHE, P.C.; VANDENBROUCKE, J.P.; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol**, v. 61, n. 4, p. 344-349, abr. 2008.
- WEI, S.; LI, Y.; POLSTER, S. P.; WEBER, C. R.; AWAD, I. A.; SHEN, L. Cerebral cavernous malformations proteins in barrier maintenance and regulation. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 2, 675, jan. 2020.
- WEINSHEIMER, S. *et al.* Intracranial hemorrhage rate and lesion burden in patients with familial cerebral cavernous malformation. **J Am Heart Assoc**, v. 12, n. 3, p. e027572, fev. 2023.
- WEN, R. *et al.* The Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Malformations: A Meta-Analysis and Review. **World Neurosurg**, v. 123, p. 371-377,

mar. 2019.

WENG, J. *et al.* Somatic MAP3K3 mutation defines a subclass of cerebral cavernous malformation. **Am J Hum Genet**, v. 108, n. 5, p. 942-950, maio, 2021.

ZABRAMSKI, J. M. *et al.* The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. **J Neurosurg**, v. 80, n. 3, p. 422-432, mar. 1994.

ZHANG, P. *et al.* Clinical characteristics and risk factors of cerebral cavernous malformation-related epilepsy. **Epilepsy Behav**, 139, 109064, fev. 2023.

ZHOU, Z. *et al.* Cerebral cavernous malformations arise from endothelial gain of MEKK3-KLF2/4 signalling. **Nature**, v. 532, n. 7597, p. 122-126, abr. 2016.

ANEXO A – EuroQol 5 (EQ-5D-5L v3.1)



Questionário de saúde

Versão em Português para o Brasil

(Portuguese version for Brazil)

Abaixo de cada título, por favor marque O quadrado que melhor descreve sua saúde HOJE.

MOBILIDADE

- Não tenho problemas em andar ☐
- Tenho problemas leves em andar ☐
- Tenho problemas moderados em andar ☐
- Tenho problemas graves em andar ☐
- Sou incapaz de andar ☐

CUIDADOS PESSOAIS

- Não tenho problemas para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas leves para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas moderados para me lavar ou me vestir ☐
- Tenho problemas graves para me lavar ou me vestir ☐
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ☐

ATIVIDADES HABITUAIS *(ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)*

- Não tenho problemas em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas leves em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas moderados em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho problemas graves em realizar as minhas atividades habituais ☐
- Sou incapaz de realizar as minhas atividades habituais ☐

DOR / MAL-ESTAR

- Não tenho dores ou mal-estar ☐
- Tenho dores ou mal-estar leves ☐
- Tenho dores ou mal-estar moderados ☐
- Tenho dores ou mal-estar fortes ☐
- Tenho dores ou mal-estar extremos ☐

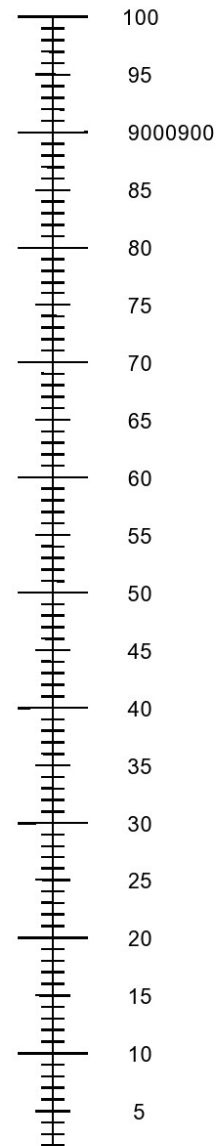
ANSIEDADE / DEPRESSÃO

- Não estou ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou levemente ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou muito ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a ☐

- Nós gostaríamos de saber o quão boa ou ruim a sua saúde está HOJE.
- Esta escala é numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que você possa imaginar.
0 significa a pior saúde que você possa imaginar.
- Marque um X na escala para indicar como a sua saúde está HOJE.
- Agora, por favor escreva no quadrado abaixo o número que você marcou na escala.

A SUA SAÚDE HOJE =

A melhor saúde
que você possa imaginar



A pior saúde que
você possa imaginar

ANEXO B – PROMIS-29 (versão 2.1)

PROMIS®-29 Profile v2.1

Por favor responda a cada pergunta marcando apenas uma alternativa por linha.

<u>Função Física</u>		Sem dificuldade	Com pouca dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
PFA11	Você consegue realizar tarefas domésticas, como aspirar o pó da casa ou cuidar do jardim?	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
PFA21	Você consegue subir e descer escadas a um ritmo normal?	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
PFA23	Você consegue fazer uma caminhada de pelo menos 15 minutos?	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
PFA53	Você consegue realizar pequenas tarefas fora de casa e fazer compras?	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
<u>Ansiedade</u>						
Nos últimos 7 dias...		Nunca	Raramente	Às vezes	Frequente- mente	Sempre
EDANX01	Senti-me apreensivo (a)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
EDANX40	Achei difícil concentrar-me em qualquer coisa a não ser na minha ansiedade	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
EDANX41	As minhas preocupações dominaram-me completamente	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
EDANX53	Senti-me angustiado (a)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
<u>Depressão</u>						
Nos últimos 7 dias...		Nunca	Raramente	Às vezes	Frequente- mente	Sempre
EDDEP04	Senti-me sem valor e sem importância (inútil para as pessoas)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
EDDEP06	Senti-me incapaz	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
EDDEP29	Senti-me deprimido (a)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
EDDEP41	Senti-me sem esperança	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
<u>Fadiga</u>						
Nos últimos 7 dias...		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
HI7	Sinto-me fatigado(a)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN3	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado(a)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

PROMIS®-29 Profile v2.1

	<u>Fadiga</u>					
	Nos últimos 7 dias...	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
FATEXP41	Em média, até que ponto você se sentiu desgastado(a)?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
FATEXP40	Em média, até que ponto você se sentiu fatigado(a)?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	<u>Distúrbios do Sono</u>					
	Nos últimos 7 dias...	Muito fraca	Fraca	Razoável	Boa	Muito boa
Sleep109	A qualidade do meu sono foi.....	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
	Nos últimos 7 dias...	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
Sleep116	O meu sono foi reparador.....	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
Sleep20	Tive problemas com o meu sono	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
Sleep44	Tive dificuldade em adormecer	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
	<u>Capacidade de Participação em Atividades e Papéis Sociais</u>					
		Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequente-mente	Sempre
SRPPER11_CaPS	Tenho dificuldade em realizar todas as minhas atividades habituais de lazer (de tempo livre) com outras pessoas	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
SRPPER18_CaPS	Tenho dificuldade em realizar todas as atividades que desejo fazer com a família	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
SRPPER23_CaPS	Tenho dificuldade em realizar todo o meu trabalho habitual (incluindo trabalho em casa).....	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
SRPPER46_CaPS	Tenho dificuldade em realizar todas as atividades que desejo fazer com amigos	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
	<u>Impacto da Dor</u>					
	Nos últimos 7 dias...	Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
PAININ9	Até que ponto a dor interferiu nas suas atividades diárias?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
PAININ22	Até que ponto a dor interferiu no seu trabalho em casa?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
PAININ31	Até que ponto a dor interferiu na sua capacidade de participar de atividades sociais (atividades em que se convive com outras pessoas)?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
PAININ34	Até que ponto a dor interferiu nas suas atividades domésticas?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

PROMIS[®]-29 Profile v2.1

Intensidade da dor
Nos últimos 7 dias...

Globo07	Em média, como você classificaria as suas dores?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		Sem dor										A pior dor que se pode imaginar

ANEXO C – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO DE PESQUISA

Título do Projeto:

QUALIDADE DE VIDA REPORTADA DE POPULAÇÃO COM MALFORMAÇÃO CAVERNOSA
CEREBRAL.

Pesquisador Responsável: Alexandre Cunha

Staff de Neurocirurgia

Serviço de Neurocirurgia: telefone (21) 3938-2826

Hospital Universitário Clemetino Fraga Filho

Instituição do Pesquisador Responsável: HUCFF/UFRJ

Comitê de Ética em Pesquisa do do HUCFF

Prédio HUCFF – Entrada Principal sala 146

Telefone: (21) 3938-2480

E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Estamos convidando o sr.(a) para participar de uma pesquisa cujo principal objetivo será procurar por Qualidade de Vida das pessoas que têm cavernoma cerebral, tratadas ou não por cirurgia. Esse estudo deverá incluir muitos pacientes de todo o Brasil e conta com a experiência de seus médicos especialistas no acompanhamento das pessoas com essa condição.

ALTERNATIVA PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO: Você tem o direito de não participar deste estudo. Estamos coletando informações para identificar fatores associados à qualidade de vida e trata-se de

uma pesquisa para tentarmos obter essa informação. Se você não quiser participar do estudo, isto não irá interferir na sua vida e você permanecerá sendo acompanhado por nossa equipe da mesma forma.

PROCEDIMENTO DO ESTUDO: Se você decidir integrar este estudo, você participará de uma entrevista, seus dados e suas imagens de ressonância serão guardados de forma absolutamente anônima.

RISCOS: Os riscos envolvidos no estudo envolvem o incômodo de responder aos nossos questionários. Você pode achar que determinadas perguntas incomodam a você, porque as informações que coletamos são sobre suas experiências pessoais. Assim, embora tais questões sejam importantes para o tipo de pesquisa que está sendo feita, você pode escolher não responder quaisquer perguntas que o façam sentir-se incomodado.

BENEFÍCIOS: Sua participação ajudará no entendimento de possíveis mecanismos envolvidos na qualidade de vida de pessoas com cavernoma cerebral, tendo sido tratada ou não com cirurgia. Não haverá benefício direto com sua participação. Fazendo parte deste estudo você fornecerá mais informações sobre no conhecimento alvo dessa pesquisa e ajudará na compreensão da doença.

CONFIDENCIALIDADE: Seu nome será transformado em uma identificação numérica, codificada e, além dos pesquisadores diretamente envolvidos com seu tratamento e acompanhamento no seu Centro Médico, a anonimização (ou seja, o uso de um número que não o identifica) será completa em qualquer formulário ou tabela a ser preenchido por seus médicos. Nenhuma publicação partindo destes dados revelará o nome de quaisquer participantes da pesquisa. A privacidade de seus dados será preservada de forma completa no estudo.

DÚVIDAS E RECLAMAÇÕES: Os investigadores estão disponíveis para responder a qualquer dúvida que você tenha ou reclamação que perceba que deve manifestar. Caso seja necessário, poderá fazer contato com seu médico pesquisador no número de telefone (21) 3938-2826 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, pelo telefone (21)3938-2480 ou através do e-mail cep@hucff.ufrj.br

Você pode precisar de algum tempo para decidir-se se participará ou não do estudo assim como poderá retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa.

Em caso de qualquer dano ocasionado por questionários usados, estaremos prontos a 68tende-lo e ajudar no que for necessário.

Você terá direito a receber ressarcimento de qualquer gasto envolvido em sua participação, incluindo seu acompanhamento. E a receber os resultados finais da pesquisa motivadora desse convite.

Você receberá uma via deste consentimento para guardar com você. Você fornecerá nome, endereço e telefone de contato apenas para que a equipe do estudo possa lhe contatar em caso de necessidade.

Eu li o documento e concordo em participar dessa pesquisa.

Nome:

Assinatura: _____

Data: _____

Endereço _____

Telefone de contato _____

Assinatura (Pesquisador):

ANEXO D – SUBMISSÃO DO ARTIGO

em

Journal of Clinical Neuroscience

ALEXANDRE CUNHA | Logout

Home

Main Menu

Submit a Manuscript

About

Help

← Submissions Being Processed for Author

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	JOCN-D-25-00319	Comparative analysis of the health-related quality of life between patients with familial and sporadic forms of cerebral cavernous malformation.	Feb 04, 2025	Mar 04, 2025	Under Review

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page 10