



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Sumário das Evidências e Recomendação para o uso de  
Micromolas Target para o  
Tratamento de Aneurismas Intracranianos.

**Porto Alegre, Janeiro de 2018.**

**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Título:** Sumário das Evidências e Recomendação para o uso de Micromolas Target para o Tratamento de Aneurismas Cerebrais

**Revisores e Consultores:** Dra. Roberta P. Lunkes, Dr. Vítor M. Martins, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dr. Lucas Scotta Cabral.

**Data da Revisão:** Janeiro de 2018

**Síntese da Recomendação**

**Objetivo:** Avaliar a segurança e eficácia do das micromolas Target no tratamento de aneurismas intracranianos.

**Introdução:**

A hemorragia subaracnóidea é frequentemente um evento devastador com alta mortalidade e morbidade. A maior parte das hemorragias subaracnóideas é causada pela ruptura de um aneurisma sacular intracraniano. Na maioria dos casos, a presença do aneurisma é silenciosa até a ocorrência da HSA. Após uma HSA por aneurisma, o paciente está sob risco substancial de resangramento: 3-4% nas primeiras 24 horas e 1-2% por dia no primeiro mês. Reruptura está associado a mortalidade de 70%. Reparo do aneurisma é o único tratamento efetivo para permitir sua ocorrência.

A embolização endovascular de aneurismas intracranianos está bem estabelecida desde o início da década de 90, quando foi introduzido o sistema de molas Guglielmi. Molas de platina são inseridas no lúmen do aneurisma, que desencadeiam a formação de um coágulo envolta das molas, obliterando o saco aneurismático. O procedimento geralmente é realizado sob anestesia geral. As complicações relacionadas ao procedimento são tromboembolismo e ruptura do aneurisma.

Aneurismas pequenos (menores que 5 mm) e aneurismas muito pequenos (menores que 3 mm) são considerados desafios para o tratamento endovascular por risco de ruptura durante o tratamento.

As micromolas Target® 360 Ultrasoft, também chamadas de molas Target® Nano™, são de formato complexo com diâmetro muito pequeno (1 – 1,5mm), conferindo natureza suave ao material. São produzidas pela Stryker-Neurovascular e estão disponíveis nos Estados Unidos desde 2012.

Pelas suas características podem permitir o tratamento endovascular de aneurismas intracranianos pequenos e muito pequenos.

**Sumário das evidências**

**- Desfechos Primários**

- Não existem ensaios clínicos randomizados ou coortes prospectivas avaliando o uso das micromolas Target® no tratamento de aneurismas intracranianos.
- Está em andamento uma coorte prospectiva multicêntrica (NCT01748903) para coleta de dados de vida real, *pós-marketing*, do uso de Stryker Target® 360, Target® 2D, e Target® Nano de segunda geração para o tratamento de aneurismas intracranianos saculares rotos e íntegros, com objetivo de recrutar 150 pacientes até abril de 2018.

**Recomendações:**

**1. Não há estudos que permitam afirmar a segurança ou eficácia do sistema de micromolas Target® Nano™ no tratamento de aneurismas intracranianos.**

Esta revisão NÃO tem o objetivo de revisar as indicações de tratamento (endovascular ou cirúrgico) de aneurismas cerebrais, e sim de revisar o uso das micromolas Target em casos em que o tratamento tenha sido indicado.

### **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Roberta P. Lunkes

Dr. Vítor M. Martins

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médico Consultor:

Dr. Lucas Scotta Cabral

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

### **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
  - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

#### Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

#### Graus de Recomendação

- |          |  |
|----------|--|
| <b>A</b> | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas |
| <b>B</b> | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados    |
| <b>C</b> | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.              |

## **1. Condição Clínica**

A hemorragia subaracnóidea é frequentemente um evento devastador com alta mortalidade e morbidade. A maior parte das hemorragias subaracnóideas é causada pela ruptura de um aneurisma sacular intracraniano. Na maioria dos casos, a presença do aneurisma é silenciosa até a ocorrência da HSA. Após uma HSA por aneurisma, o paciente está sob risco substancial de resangramento: 3-4% nas primeiras 24 horas e 1-2% por dia no primeiro mês. Reruptura está associado a mortalidade de 70%. Reparo do aneurisma é o único tratamento efetivo para permitir sua ocorrência.

Aneurismas intracranianos não rotos podem se manifestar clinicamente por seu efeito de massa nas estruturas neurológicas adjacentes ou serem descobertos acidentalmente em exames de imagem realizados por outra indicação. O risco de ruptura e SAH depende no tamanho e localização.

A embolização endovascular de aneurismas intracranianos está bem estabelecida desde o início da década de 90, quando foi introduzido o sistema de molas Guglielmi. Molas de platina são inseridas no lúmen do aneurisma, que desencadeiam a formação de um coágulo envolta das molas, obliterando o saco aneurismático. O procedimento geralmente é realizado sob anestesia geral. As complicações relacionadas ao procedimento são tromboembolismo e ruptura do aneurisma.

Aneurismas pequenos (menores que 5 mm) e aneurismas muito pequenos (menores que 3 mm) são considerados desafios para o tratamento endovascular por risco de ruptura durante o tratamento.

## **2. Descrição do Produto**

As micromolas Target® 360 Ultrasoft, também chamadas de molas Target® Nano™, são de formato complexo com diâmetro muito pequeno (1 – 1,5mm), conferindo natureza suave ao material. São produzidas pela Styker-Neurovascular e estão disponíveis nos Estados Unidos desde 2012.

Pelas suas características podem permitir o tratamento endovascular de aneurismas intracranianos pequenos e muito pequenos.

## **3. Objetivo da Recomendação**

Avaliar a segurança e eficácia das micromolas Target® no tratamento de aneurismas intracranianos.

## **4. Resultados**

### **4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais**

- NICE (NHS - Inglaterra): não foram localizadas avaliações específicas.
- CADTH (Canadá – Governo Federal): não foram localizadas avaliações específicas.
- National Guideline Clearinghouse (NGC): não foram localizadas diretrizes específicas sobre o assunto.

### **4.2 Resultados da busca da literatura:**

- Não foram localizados ensaios clínicos randomizados avaliando o uso das micromolas Target® no tratamento de aneurismas intracranianos.

▪ Estudos não-randomizados:

Estudo	Metodologia	Resultados
Jeong, HW  J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2015	- Estudo Transversal, - 148 aneurismas intracranianos menores que 4mm em 143 pacientes foram tratados antes de 2013 com coils convencionais - 45 aneurismas de mesmo tamanho foram tratados com tratamento endovascular com Target® Nano™	- <b>densidade de empacotamento: 31,3 ± 9,69% vs 29,49 ± 7,84%</b> - preditor de recorrência do aneurisma - Número de molas usadas: 2,87 ± 1,29 vs 2,37 ± 1,17* p 0,023 - Target® Nano™: Oclusão completa em 73,3% (33), residual 17,8% (8), oclusão parcial 8,9% (4) - Grupo controle: Oclusão completa em 67% (69), residual 17,5% (18), oclusão parcial 15,4% (16). Sem diferenças significativas entre os grupos. - 2% de complicações: 2 casos de tromboembolismo e 1 caso de dissecação do aneurisma - Ausência de morbidade permanente ou mortalidade relacionadas ao procedimento em ambos os grupos.
Jindal, G  Interventional Neuroradiology, 2015	- Coorte retrospectiva, entre 08/2012 e 08/2016 - Target® 360 Ultrasoft Nano™ com diâmetro de 1 e 1,5mm	- 14 pacientes com 14 aneurismas saculares intracranianos - 64% (9/14) ruptura do aneurisma, 28% história prévia de aneurisma roto, 7% morfologia irregular - Aneurismas de diâmetro de até 3,5mm - oclusão completa do aneurisma em 86% (12/14) - ausência de complicações imediatas - recorrência 18% (2/11) - 2 pacientes morreram durante a internação hospitalar por ruptura de aneurisma - Nenhuma nova hemorragia ocorreu nos aneurismas alvos
Jindal G  Journal of Vascular and Interventional Neurology, 2016	- Coorte retrospectiva, entre 09/2011 e 05/2015 - Target® 360 Ultrasoft Nano™ para tratamento de aneurismas intracranianos menores de 5mm	- 50 pacientes - 46% (23/50) ruptura do aneurisma, 16% história prévia de aneurisma roto, 22% morfologia irregular, 16% história familiar de ruptura de aneurisma - média de 3,1 molas - comprimento médio de 7,8cm - densidade de empacotamento média 40% (entre 10-88%) - oclusão imediata completa do aneurisma: 70% (35/50) - 3 mortes durante a internação hospitalar pela ruptura do aneurisma - Nenhuma nova hemorragia ocorreu nos aneurismas alvos - Complicações (6%): 1 ruptura intraoperatória de aneurisma e 2 hematomas inguinais

- Está em andamento uma coorte prospectiva multicêntrica (NCT01748903) para coleta de dados de vida real, *pós-marketing*, do uso de Stryker Target® 360, Target® 2D, e Target® Nano de segunda geração para o tratamento de aneurismas intracranianos saculares rotos e íntegros, com objetivo de recrutar 150 pacientes até abril de 2018.

## 6. Interpretações e Recomendação

**1- Não há estudos que permitam afirmar a segurança ou eficácia do sistema de micromolas Target® Nano™ no tratamento de aneurismas intracranianos muito pequenos, rotos ou não rotos.**

## 7. Observações dos revisores:

- 1- Esta revisão NÃO tem o objetivo de revisar as indicações de tratamento (endovascular ou cirúrgico) de aneurismas cerebrais, e sim de revisar o uso das micromolas Target em casos em que o tratamento tenha sido indicado.
- 2- Ainda que as características técnicas do material sugiram, teoricamente, que as Micromolas Target Nano sejam mais apropriadas para o manejo de aneurismas menores de 4-5mm, essa hipótese necessita comprovação a partir de dados obtidos em estudos que comparem diretamente essa tecnologia com as opções já existentes para o tratamento destes pacientes (outros métodos endovasculares, cirúrgicos e mesmo tratamento conservador) a fim de a eficácia e segurança do material;
- 3- Esta Camara Técnica propõe-se a revisar este parecer quando os dados dos estudos em andamento estiverem disponíveis.

## 8. Comentário do consultor:

O uso de espiras metálicas para a embolização de aneurismas cerebrais continua tendo papel central no manejo da hemorragia subaracnóidea. A adequação da especificidade técnica diâmetro de compactação é crucial para a segurança do procedimento; a maciez da espira é desejável e pode trazer mais segurança ao procedimento. As evidências atualmente disponíveis para o uso de micromolas Target Nano estão em acordo com os demais estudos da área, e apesar de sugerirem equivalência técnica, são necessários estudos com maior número de casos ou seguimento a longo prazo para que se possa definir melhor o seu papel. Assim, neste momento, me parece válido do ponto de vista científico a apreciação do uso de micromolas Target Nano (e similares) para uso restrito apenas em casos de aneurismas cerebrais rotos de 1,5 e 2mm de diâmetro, considerado que existem materiais já padronizados e igualmente eficazes para os tratamentos nos demais cenários.

## 9. Referências:

- Jeong HW, Jin SC. Practical Feasibility and Packing Density of Endovascular Coiling Using Target® Nano™ Coils in Small Cerebral Aneurysms. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. 2015 Dec;17(4):295-300.
- Jindal G, Miller T, Beaty N, Puri A, Gandhi D. Ultra-small diameter coils for treatment of intracranial aneurysms. Interv Neuroradiol. 2015 Feb;21(1):50-4.
- Jindal G, Miller T, Iyohe M, Shivashankar R, Prasad V, Gandhi D. Small Intracranial Aneurysm Treatment Using Target (®) Ultrasoft (™) Coils. J Vasc Interv Neurol. 2016 Jun;9(1):46-51.
- Kim MJ, Lim YC, Oh SY, Kim BM, Kim BS, Shin YS. Thromboembolic Events Associated with Electrolytic Detachment of Guglielmi Detachable Coils and Target Coils: Comparison with Use of Diffusion-Weighted MR Imaging. J Korean Neurosurg Soc. 2013 Jul;54(1):19-24.

## Anexo 1 : Comentário estendido do consultor

O tratamento endovascular de aneurismas cerebrais é uma modalidade terapêutica bem estabelecida.<sup>1</sup> Evidências sólidas, de rigor científico inédito e até hoje sem paralelo – na patologia cerebrovascular hemorrágica – atestam a equivalência e mesmo a superioridade em diversos desfechos clínicos em relação ao tratamento *clássico* (clipagem mediante craniotomia).<sup>2,3,4</sup> Estudos epidemiológicos de longo prazo já traduzem os achados de ECR desta modalidade para o mundo real na forma de declínio de 40% na mortalidade relacionada a hemorragia subaracnóide,<sup>5</sup> e as sociedades multidisciplinares já recomendam a abordagem endovascular como preferencial na obliteração dos aneurismas rotos se tecnicamente factível.<sup>6</sup>

Desde a introdução das espiras destacáveis de Guglielmi em 1990, o arsenal terapêutico de dispositivos para o tratamento neuroendovascular de aneurismas cerebrais tem se expandido de forma exponencial. Essa necessidade surge tanto da heterogeneidade morfológica da patologia aneurismática, das particularidades clínicas dos pacientes e de notáveis avanços de bioengenharia de materiais. Entretanto, apesar de três décadas de progresso e um número amplo de opções de desconstrução e reconstrução vascular, as espiras metálicas seguem tendo papel central na obliteração dos aneurismas rotos, seja por sua praticidade, eficiência, maleabilidade, efeito protetor imediato e em especial pela ausência da necessidade de antitrombóticos na fase aguda e subaguda da hemorragia subaracnóide.

Um grande número de estudos laboratoriais e clínicos já foi realizado para definir quais seriam as características específicas dos materiais empregados para este tipo de tratamento. No que tange às espiras metálicas, houve avanços tanto nas propriedades físicas como nas bioativas. É consensual que apenas duas características relacionadas à embolização com espiras influenciam de forma *independente* o desfecho clínico: o grau de obliteração angiográfica obtida ao final da embolização<sup>7</sup>, e se as espiras são do tipo *bare metal* ou bioativas.<sup>8</sup>

Entre os aneurismas rotos que possuem indicação de obliteração, uma porcentagem expressiva deles (até 25%) apresentam tamanho inferior a 4 ou 3 mm, classificados pois como pequenos.<sup>9</sup> No estudo ISAT, 51% dos aneurismas rotos possuíam menos que 5 mm. Essa categoria de aneurismas apresenta desafios técnicos específicos, tanto para o tratamento endovascular como para a clipagem aberta. A experiência com a técnica endovascular – associada com a evolução dos dispositivos - tem desafiado o conceito inicial do ISAT que pequenos aneurismas têm maiores taxas de sangramento; de fato, com a adequada seleção do material, diversos centros têm relatado taxas de morbidade e mortalidade idênticas entre a embolização com espiras de aneurismas pequenos versus médios e grandes.<sup>10</sup>

No sentido de manter a eficácia demonstrada ECR, e obliterar de forma mais segura tais aneurismas, foram desenvolvidas modificações nos sistemas de espiras existentes. A primeira das modificações foi a redução do diâmetro de *packing* da espira (o diâmetro ao qual a espira começa a se dobrar, podendo formar tanto uma esfera como manter a configuração helical); esta é uma das características de grande importância, considerado que o uso de espiras de maior diâmetro que o aneurisma in vivo colocarão grande tensão na parede (já rota) dele e aumentarão a chance de uma ruptura transoperatória (e sua morbimortalidade associada). A segunda delas é a maciez com qual a espira pode ser empurrada no sistema e com que ela se conforma contra a parede do aneurisma; de forma análoga, uma espira mais macia coloca menos tensão na parede do aneurisma ao ser enrolada. Dado o exposto, para o tratamento de aneurismas cerebrais rotos de 1, 5 ou 2mm, são necessárias espiras metálicas com esta especificação (independentemente do comprimento), e preferencialmente muito macias.<sup>11</sup>

Informação de especial interesse para esta revisão é que o tamanho menor ou igual a 4mm de um aneurisma apenas prediz ruptura intra-procedimento se o aneurisma for roto; se ele for não roto, esse risco não é aumentado em relação aos demais aneurismas.<sup>12</sup> Ainda, em torno de 85% dos aneurismas embolizados atualmente são não rotos, e de forma geral, a história natural deste aneurismas – geralmente incidentais – é benigna e não se recomenda seu tratamento de rotina, exceto em situações especiais.<sup>13</sup>

À luz da literatura corrente, há de fato apenas estudos de baixo e moderado nível de evidência (correspondente a 2B pela classificação do Centro de Medicina Baseada em Evidências do Oxford) sobre o emprego do *brand* “Target Nano” para a obliteração de aneurismas cerebrais. Os estudos descritos pelos revisores exemplificam bem este tipo de



evidência; séries de casos e estudos comparativos são a regra e não a exceção na literatura internacional da Neurorradiologia Intervencionista. Há, de fato, tanta certeza que a embolização com espiras é um tratamento estabelecido que se envidam poucos recursos de pesquisa para validar subtipos de material (neste caso, é a extensão das já existentes micromolas Target para um diâmetro menor, para se conformar aos *baby* aneurismas). Os ECR de alto nível são empregados para validação de modalidades de tratamento (por exemplo, emprego de disruptor de fluxo vs compactação de espiras, e não para pesquisas do tipo “espiras grandes versus pequenas” ou “espiras pequenas versus cirurgia”).

Não me parece realista excluir o uso deste material para todos os casos APENAS se baseando na ausência de uma ECR nível 1<sup>a</sup>, uma vez que: 1) esse material é capaz de obliterar aneurismas, como demonstrado; 2) não há plausibilidade que uma micromola Target Nano não oblitere aneurismas apenas porque a espira tem menor diâmetro; 3) essa não é uma patologia comum (incidência 1:7.000.000), e juntar um número suficiente de aneurismas rotos < 4mm para obter um “n” significativo para randomização demoraria anos ou décadas; 4) a situação que se presta a tratar é uma emergência médica, de tratamento bem estabelecido, e certamente não seria ético não tratar, ou comparar com a evolução natural da doença, ou mesmo comparar com cirurgia aberta (tratamento convencional, mas pelo já exposto, à luz da medicina baseada em evidências, não mais o “padrão ouro”). Por fim, destaco que há diversos medicamentos ou procedimentos em uso corrente na cooperativa que possuem ainda menor nível de evidência que o material em revisão.

Em resumo, o uso de espiras metálicas para a embolização de aneurismas cerebrais continua tendo papel central no manejo da hemorragia subaracnóidea. A adequação da especificidade técnica diâmetro de compactação é crucial para a segurança do procedimento; a maciez da espira é desejável e pode trazer mais segurança ao procedimento. As evidências atualmente disponíveis para o uso de micromolas Target Nano estão em acordo com os demais estudos da área, e apesar de sugerirem equivalência técnica, são necessários estudos com maior número de casos ou seguimento a longo prazo para que se possa definir melhor o seu papel. Assim, neste momento, me parece válido do ponto de vista científico a apreciação do uso de micromolas Target Nano (e similares) para uso restrito apenas em casos de aneurismas cerebrais rotos de 1,5 e 2mm de diâmetro, considerado que existem materiais já padronizados e igualmente eficazes para os tratamentos nos demais cenários.

#### Referências

1. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366:809–817.
2. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* 2015; 385:691-697.
3. van der Schaaf I, Algra A, Wermer M et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; D3085.
4. Li H, Pan R, Wang H et al. Clipping Versus Coiling for Ruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2013; 44:29-37.
5. Mukthar TK, Molyneux AJ, Hall N et al. The falling rates of hospital admission, case fatality, and population-based mortality for subarachnoid hemorrhage in England, 1999-2010. *J Neurosurg* 2016; 125(3):698-704.
6. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al. AHA/ASA Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012.; STR.0b013e3182587839.
7. Johnston S, Dowd C, Higashida R, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Re-rupture After Treatment (CARAT) Study. *Stroke* 2008; 39:120–5.

8. Broeders JÁ, Ahmed Ali U, Molyneaux AJ. Bioactive versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2016; 8(9):898-908.
9. Bor ASE, Rinkel GJE, van Norden J et al. Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cohort study. *Lancet Neurology* 2014; 13:385-392.
10. Stetler Jr WR, Wilson TJ, Al-Holou WN. Conventional endovascular treatment of small intracranial aneurysms is not associated with additional risks compared with treatment of larger aneurysms. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2015; 7:262-265.
11. Byrne JV. *Tutorials in Endovascular Neurosurgery and Interventional Neuroradiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Springer, 2017.
12. Mitchell PJ et al. Does Small Aneurysm Size Predict Intraoperative Rupture during Coiling in Ruptured and Unruptured Aneurysms? *Journal Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(8): 1298-1303.
13. Gregory Thompson B, Brown RD, Amin-Hanjani S. *Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. *Stroke*. 2015;