



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**RITA LORETO ILHÃO MOREIRA**

***ENDARTERECTOMIA VS. ANGIOPLASTIA  
NA ESTENOSE CAROTÍDEA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA VASCULAR**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL COSTA ALMEIDA**

**SETEMBRO - 2012**

<b>ÍNDICE</b>	<b>Pág.</b>
RESUMO .....	3
PALAVRAS-CHAVE .....	3
LISTA DE ABREVIATURAS .....	5
INTRODUÇÃO.....	6
MATERIAIS E MÉTODOS .....	7
REVISÃO ANATÔMICA .....	8
FISIOPATOLOGIA .....	9
EPIDEMIOLOGIA DO AVC E ESTENOSE CAROTÍDEA .....	11
FACTORES DE RISCO .....	13
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	17
RISCO DE AVC.....	18
DIAGNÓSTICO.....	19
Indicações para estudo .....	20
Ultrassonografia triplex .....	20
Ultrassonografia intra-vascular.....	24
Angiografia por ressonância magnética .....	24
Angiografia por tomografia computadorizada.....	25
Angiografia convencional.....	26
PROFILAXIA MÉDICA .....	27
INDICAÇÕES PARA A REVASCULARIZAÇÃO .....	28
TIMING DA REVASCULARIZAÇÃO.....	29
ENDARTERECTOMIA CAROTÍDEA .....	30
Considerações anestésicas e monitorização cerebral intraoperatória .....	31
Procedimento cirúrgico.....	32
Acompanhamento perioperatório .....	33
Complicações.....	34

Resultados endarterectomia vs. terapia médica .....	38
ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA .....	40
Procedimento técnico de intervenção .....	41
Acompanhamento perioperatório .....	43
Complicações.....	44
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS .....	45
Endarterectomia vs. angioplastia na estenose carotídea sintomática.....	45
Endarterectomia vs. angioplastia na estenose carotídea assintomática .....	54
Endarterectomia vs. angioplastia em pacientes de elevado risco cirúrgico .....	54
Relação custo benefício .....	56
CONCLUSÃO .....	58
AGRADECIMENTOS .....	60
REFERÊNCIAS .....	61

## **RESUMO**

Introdução: A estenose carotídea está implicada em cerca 30% dos acidentes vasculares cerebrais isquémicos. A endarterectomia carotídea constitui o tratamento padrão para a aterosclerose da artéria carotídea, visando sobretudo a profilaxia das suas complicações tromboembólicas, embora a angioplastia com *stent* tenha vindo a emergir como uma possível alternativa menos invasiva. Deste modo, têm sido realizados diversos ensaios clínicos que comparam as duas abordagens em diferentes classes de pacientes.

Objectivos: Rever os princípios clínicos da endarterectomia e da angioplastia carotídea com *stent* e comparar as duas abordagens terapêuticas como profilaxia do acidente vascular cerebral.

Desenvolvimento: Em pacientes com estenose carotídea sintomática, a angioplastia carotídea com *stent* está associada a um maior risco de acidente vascular cerebral e morte perioperatórias, assim como de bradicardia ou hipotensão. Por outro lado, apesar de ambas as abordagens apresentarem baixo risco, a endarterectomia tem uma taxa maior de enfarte agudo do miocárdio, lesão de nervos cranianos e hematoma no local de acesso. A médio prazo, a reestenose é mais frequente com a angioplastia, mas isso não se traduz num aumento da taxa de acidente vascular cerebral ipsilateral. Em pacientes assintomáticos, ainda não existem dados publicados suficientes. Em pacientes com elevado risco cirúrgico, a angioplastia com *stent* conseguiu provar a sua não inferioridade. Contudo, esta abordagem endovascular tem um custo mais elevado que a terapia convencional.

Conclusões: A evidência actual parece indicar que a angioplastia carotídea com *stent*, ainda, não constitui um tratamento equivalente à endarterectomia na profilaxia do acidente vascular cerebral, mantendo-se esta como a intervenção padrão com este objectivo.

**PALAVRAS-CHAVE:** estenose carotídea; acidente vascular cerebral; endarterectomia, carotídea; angioplastia, balão; profilaxia.

## **ABSTRACT**

Introduction: Carotid stenosis is implicated in about 30% of ischemic strokes. Carotid endarterectomy has been the standard treatment for carotid atherosclerosis, aiming at prophylaxis of ischemic episodes, but carotid angioplasty and stenting have emerged as a less-invasive treatment alternative. Therefore, there have been several randomized trials that compare the two interventions in different classes of patients.

Objectives: To review the clinical principles of endarterectomy and carotid angioplasty with stenting and to compare the two therapeutic approaches for stroke prophylaxis.

Development: In patients with symptomatic carotid stenosis, carotid angioplasty with stenting is associated with an increased risk of periprocedural stroke and death, as well as bradycardia or hypotension. On the other hand, although both approaches have a low risk, endarterectomy has a higher rate of myocardial infarction, cranial nerve injury and surgical site haematoma. During medium-term follow-up, restenosis is more frequently associated with carotid angioplasty and stenting, but this has not resulted in an increase rate of ipsilateral stroke. In asymptomatic patients, there is not enough published data. In patients at high surgical risk, carotid angioplasty and stenting was able to prove its noninferiority. However, endovascular treatment costs more than endarterectomy.

Conclusions: Current evidence seems to indicate that carotid angioplasty and stenting isn't yet an equivalent treatment to endarterectomy for stroke prophylaxis, and so the surgical procedure remains the standard approach.

**KEYWORDS:** carotid stenosis; stroke; endarterectomy, carotid; angioplasty, balloon; prophylaxis.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ACAS - *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*

ACS - angioplastia carotídea com stent

ACST - *Asymptomatic Carotid Surgery Trial*

AIT - acidente isquêmico transitório

Angio-RM - angiografia por ressonância magnética

Angio-TC - angiografia por Tomografia Computadorizada

AVC - acidente vascular cerebral

CAVATAS - *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Study*

CREST - *Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting*

ECST - *European Carotid Surgery Trial*

EVA-3S - *Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*

ICSS - *International Carotid Stenting Study*

NASCET - *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*

SAPPHIRE - *The stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy*

SPACE - *Stent-Protected Angioplasty vs Carotid Endarterectomy*

USIV - ultrassonografia intra-vascular

## **INTRODUÇÃO**

A estenose carotídea é uma condição clínica que constitui factor de risco para o acidente vascular cerebral (AVC), uma das principais causas de mortalidade e morbidade a nível mundial.

A endarterectomia carotídea tem sido a intervenção cirúrgica mais frequentemente realizada com o objectivo de tratar a estenose carotídea e, deste modo, prevenir a ocorrência do AVC. Desde os anos 90, vários estudos clínicos randomizados têm sido realizados, nos quais os autores analisam os riscos e benefícios deste procedimento. Tradicionalmente, a endarterectomia foi comparada à terapêutica médica com antiagregantes plaquetares na prevenção do AVC, tendo obtido bons resultados nesse campo. Contudo, o desenvolvimento das técnicas endovasculares tem impulsionado a execução de diversos ensaios que comparam a abordagem convencional à angioplastia carotídea com *stent* (ACS).

Com base nos resultados recentes destes ensaios, as directrizes de Fevereiro 2011 da *American Heart Association*, *American Stroke Association* e de várias outras associações, incluindo a *Society for Vascular Surgery*, estabeleceram a ACS como um método “alternativo” à endarterectomia, aceitável para pacientes sintomáticos com risco médio ou baixo de complicações e com estenose superior a 70%, documentada através de um método imagiológico não invasivo. Contudo, mais tarde, em Setembro de 2011, a *Society for Vascular Surgery* publicou as suas próprias directrizes, onde estabeleceu que a ACS, em vez de ser considerada um método alternativo, deve ser reservada, apenas, para pacientes sintomáticos com elevado risco cirúrgico, com estenose entre 50% e 99%, sendo a endarterectomia a primeira linha terapêutica para a maioria dos pacientes sintomáticos. Além disso, em relação aos pacientes assintomáticos, as directrizes das várias associações recomendam a ACS como alternativa em alguns casos seleccionados, enquanto as directrizes da *Society for Vascular Surgery* defendem que a ACS para pacientes assintomáticos deve ser,

apenas, utilizada em ensaios clínicos. Deste modo, devido à divergência na interpretação dos resultados dos diferentes ensaios clínicos, há todo o interesse em rever e analisar os mesmos, tendo em conta as suas limitações.

Este trabalho tem como objectivo realizar uma revisão teórica sobre os princípios clínicos da terapia cirúrgica convencional e da abordagem endovascular, analisando os critérios de selecção, os riscos associados e os factores que afectam os resultados a curto, médio e longo prazo, assim como os cuidados perioperatórios, tendo como base a recolha de dados dos estudos efectuados nos diferentes centros especializados nesta área. Como objectivo último, pretende-se fazer um estudo comparativo da endarterectomia e da angioplastia com *stenting* carotídeo como métodos preventivos do AVC nas diferentes classes de pacientes, analisando os vários ensaios clínicos aleatorizados e controlados publicados, de modo a obter uma possível conclusão quanto à existência de uma abordagem terapêutica de eleição.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Os estudos apresentados nesta revisão foram pesquisados nas bases de dados PubMed, Google Scholar, Scirus, ScienceDirect e Web of Science durante Abril a Agosto de 2012. As palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica foram: carotid stenosis; stroke; carotid endarterectomy; carotid ballon angioplasty; carotid artery stent; carotid stenosis pathophysiology; carotid stenosis epidemiology; carotid stenosis diagnosis; stroke risk; carotid artery stent versus endarterectomy. Foram, apenas, seleccionados os artigos escritos em língua inglesa. Os artigos a que não era possível aceder gratuitamente foram consultados na biblioteca central do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

## **REVISÃO ANATÓMICA**

As artérias carótidas constituem a fonte primária de perfusão da porção anterior e média cerebral, sendo a região posterior irrigada pelas artérias vertebrais, sendo que o sangue trazido por essas artérias se junta no Polígono ou Círculo de Willis, na base do cérebro.

A artéria carótida comum origina-se, à direita, do tronco braquiocefálico, ao nível da articulação esternoclavicular, estando confinada ao pescoço; à esquerda, inicia-se na porção mais alta do arco aórtico, sendo, por isso, constituída por uma porção torácica, que ascende pelo mediastino superior até à articulação esternoclavicular, onde se continua com a porção cervical. A porção cervical das artérias carótidas comuns é muito semelhante, cruzando a região anterolateral do pescoço, estando contidas na bainha carotídea, juntamente com a veia jugular interna (externamente à artéria) e com o nervo vago (entre a artéria e a veia e posteriormente a ambas), formando os três o rolo vasculonervoso do pescoço. Não existem ramos colaterais provenientes da artéria carótida comum.

Ao nível superior da cartilagem tiróideia, a artéria carótida comum divide-se nas artérias carótida externa e interna. Na sua divisão, existe uma dilatação, geralmente envolvendo-a ou restrita à artéria carótida interna, o seio carotídeo, susceptível às mudanças de pressão sanguínea arterial, conduzindo a uma modificação hemodinâmica reflexa. Na parte posterior da bifurcação existe um quimiorreceptor, o corpo carotídeo.

A artéria carótida externa é responsável pela irrigação da face, escalpe, língua e pescoço. Na sua origem, está situada mais superficialmente e mais próxima da linha média que a artéria carótida interna. Durante o seu trajecto, tem como ramos colaterais as artérias tiroideia superior, faríngea ascendente, lingual, facial, occipital, auricular posterior, tendo como ramos terminais as artérias temporal superficial e maxilar.

Por sua vez, a artéria carótida interna irriga a maior parte do hemisfério cerebral ipsilateral, olho e órgãos acessórios, fronte e, em parte, nariz. Após penetrar a base do crânio pelo canal

carotídeo, sofre várias curvaturas, terminando por meio da divisão nas artérias anterior e média cerebrais. A artéria carótida interna pode ser dividida em quatro segmentos anatómicos: porção cervical, que não possui ramos colaterais; porção pétrea, da qual surgem os ramos carótico-timpânico e artéria do canal pterigoideu; porção cavernosa, com os ramos do seio cavernoso, hipofisário inferior e meníngeo; e porção cerebral, de onde surgem as artérias oftálmica, a comunicante posterior e a coroídea anterior.

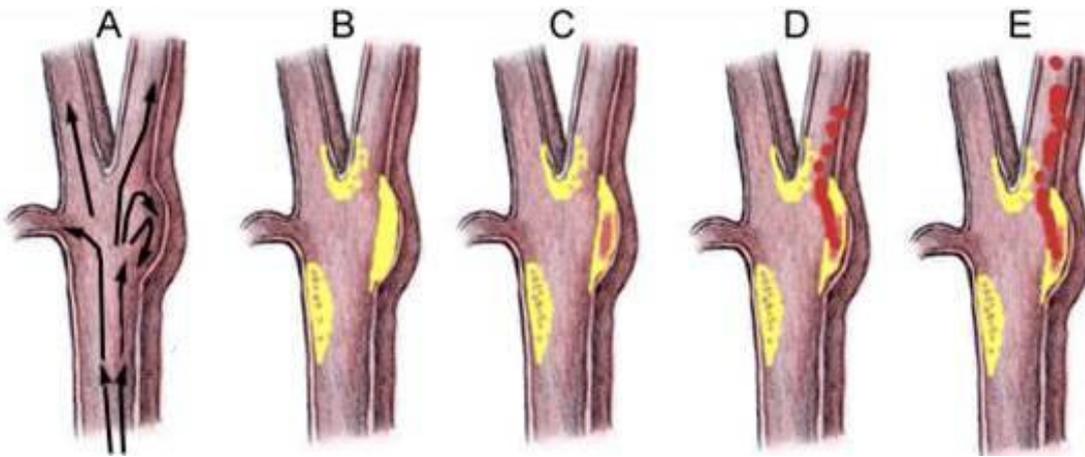
A artéria comunicante posterior permite a comunicação das artérias carótidas internas e das artérias vertebrobasilares, através do Círculo de Willis. Anteriormente, as artérias cerebrais anteriores são unidas através da artéria comunicante anterior, completando, assim, aquele círculo, que permite, deste modo, a existência de uma circulação colateral na base do cérebro, a qual possibilita que continue a existir perfusão sanguínea quando uma das artérias que para ele contribuem se encontra bloqueada ou estenosada [1].

## **FISIOPATOLOGIA**

A estenose carotídea resulta, tipicamente, de alterações ateroscleróticas na parede dos vasos. Outras causas, como dissecação, displasia fibromuscular, aneurisma, arterite de Takayasu e tumor do corpo carotídeo apenas correspondem a uma pequena fracção de lesões carotídeas [2], não constituindo, por isso, objecto de estudo deste trabalho.

As placas ateroscleróticas desenvolvem-se, preferencialmente, em locais onde existe um fluxo sanguíneo turbulento e uma pressão de cisalhamento (*shear stress*) na parede baixa [3]. Na artéria carótida comum, a localização preferencial ocorre na parede externa, oposta à divisão do fluxo, região na qual existe um fluxo sanguíneo transitariamente inverso durante o ciclo cardíaco (fig. 1). A perturbação do fluxo laminar sanguíneo promove a deposição de colesterol LDL, conduzindo a uma remodelação da parede do vaso, com proliferação das células musculares lisas e espessamento fibroso da íntima, graças à expressão de citocinas

pró-inflamatórias induzida pela migração e adesão de monócitos nas regiões danificadas do endotélio [4, 5].



**Figura 1:** Formação da placa aterosclerótica na bifurcação da artéria carótida. A placa, resultado da deposição de colesterol e proliferação celular, reduz o lúmen arterial e promove a formação de trombos, podendo conduzir a embolização cerebral.

(Fonte: <http://emedicine.medscape.com/>)

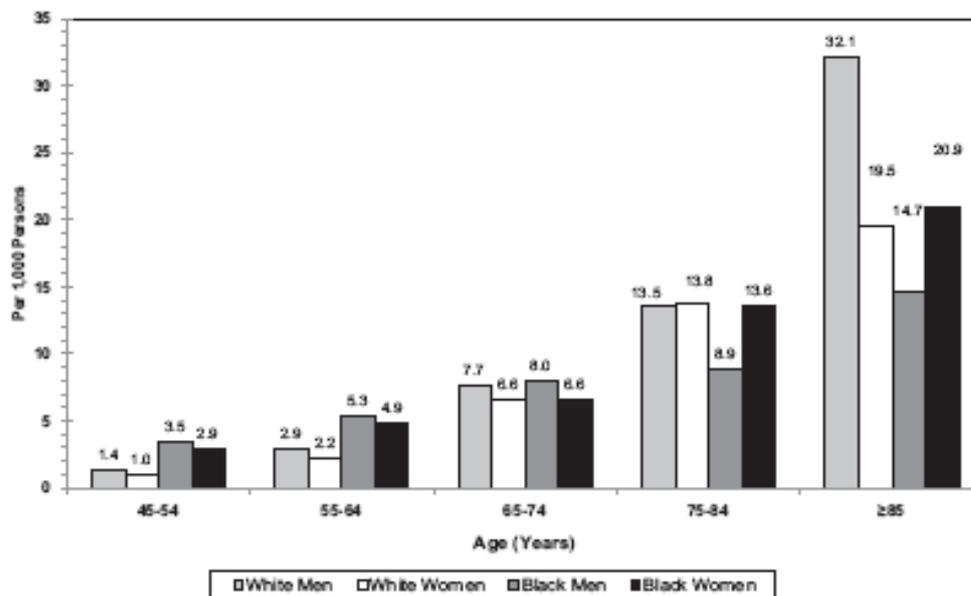
À medida que a placa aterosclerótica aumenta de espessura, existem vários processos que podem conduzir ao AVC isquêmico. Por um lado, devido à superfície irregular da placa e à sua instabilidade, há uma predisposição à formação de trombos, que podem embolizar para o cérebro, resultando em sintomas neurológicos, independentemente do grau de estenose [6]. Por outro lado, a progressão da placa pode conduzir a uma diminuição do fluxo cerebral, através da diminuição do lúmen ou sua oclusão total. Contudo, este segundo mecanismo causa menos frequentemente sintomas neurológicos, graças à rica circulação colateral existente no cérebro, pela existência do Círculo de Willis [7].

É importante referir que apesar de 85% dos AVC's serem isquêmicos, dentro deste grupo apenas 30% são devidos a estenose carotídea, existindo outras causas frequentes, como êmbolos cardiogênicos (35%) [8].

## EPIDEMIOLOGIA DO AVC E ESTENOSE CAROTÍDEA

Em cada ano, cerca de 795 000 americanos experienciam um AVC de novo ou recorrente, sendo 15% de todos os AVC's precedidos por acidentes isquêmicos transitórios (AIT's) [9]. Estima-se que uma em cada cinco mulheres e um em cada seis homens que completaram 55 anos de idade sem ter um AVC, irão desenvolver esta patologia durante o resto da sua vida [10].

A incidência de AVC/AIT's é maior em mulheres de raça negra e aumenta com a idade (Gráf. 1)[11]. Quando considerado separadamente de outras doenças cardiovasculares, o AVC constitui a quarta causa de morte, atrás de doenças cardíacas, cancro e doenças respiratórias crónicas[9] e constitui a principal causa de incapacidade severa a longo prazo [12], incluindo hemiparesia, afasia, sintomas depressivos e institucionalização.

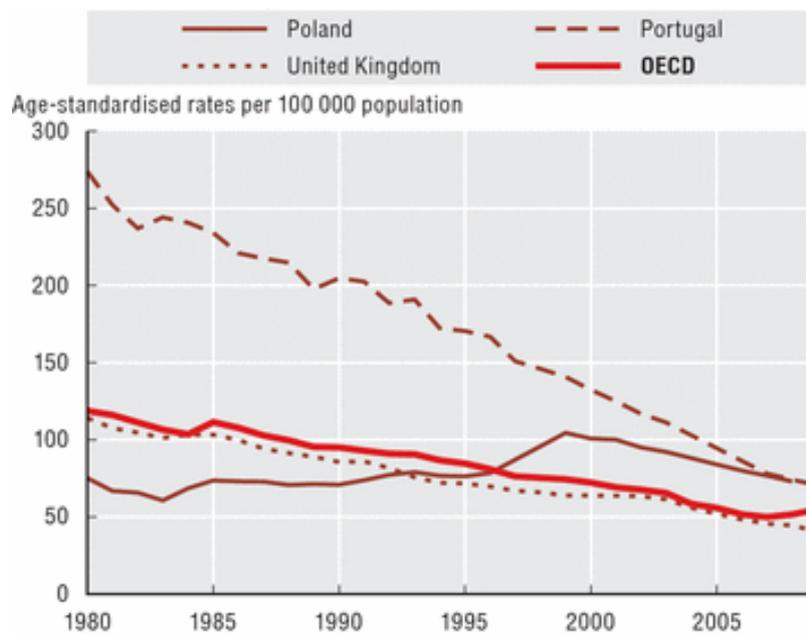


**Gráfico 1:** Taxa anual de primeiro AVC por idade, sexo e raça.

(Fonte: Woo *et al.*, 1999 [11])

Dados estatísticos da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) publicados em 2011 relativos a Portugal demonstram que, no nosso país, de 1980 a 2009, houve um decréscimo da mortalidade devido a AVC em três quartos (Gráf. 2). A

redução da mortalidade pode ser atribuída, pelo menos parcialmente, à diminuição da prevalência do tabagismo e da hipertensão arterial, assim como à melhoria do tratamento médico do AVC, num período de progresso claro dos cuidados de saúde em Portugal. Contudo, apesar de Portugal já não ocupar os lugares com taxa de mortalidade mais elevada por AVC, ainda se encontra acima da média da OCDE, tendo, em 2009, uma taxa de mortalidade de 62 e 81 por 100000 habitantes em mulheres e homens, respectivamente. Não existem dados sistemáticos relativamente à incidência do AVC na população portuguesa.



**Gráfico 2:** Tendências na taxa de mortalidade por AVC de países seleccionados da OCDE, 1980-2009.

(Fonte: [www.oecd.org](http://www.oecd.org))

Em relação à estenose carotídea, todas as pessoas têm algum grau de espessamento médio-intimal (EMI) da carótida, contudo, indivíduos que desenvolvem aterosclerose têm um aumento dessa espessura. Dados epidemiológicos indicam que um espessamento parietal igual ou superior a um milímetro constitui um factor de risco elevado, assim como um grau de estenose superior a 50% [9]. Estudos demonstram que, em pacientes assintomáticos, a prevalência de estenose carotídea superior a 50% pode chegar a 9% no sexo masculino [13]. Em pacientes que já sofreram um AIT, a prevalência de estenose severa (superior a 70%) é

superior, atingindo 9,5% [14]. A tabela 1 mostra a prevalência da estenose carotídea em diferentes populações-alvo.

<b>Tabela 1:</b> Prevalência da estenose carotídea em populações-alvo					
Estudo	População-alvo	Número de exames efectuados	Grau de estenose	Prevalência sexo masculino	Prevalência sexo feminino
Cardiovascular Health Study[15]	≥ 65 anos	5201	50 – 74%	7%	5%
			≥75%	2,3%	1,1%
Framingham Heart Study[13]	66-93 anos	1116	> 50%	9%	7%
TromsØ Study[16]	25-84 anos	6727	> 50%	3,8%	2,7%
Lisabeth et al.[14]	Sofreu AIT	95	> 70%	9,5%	

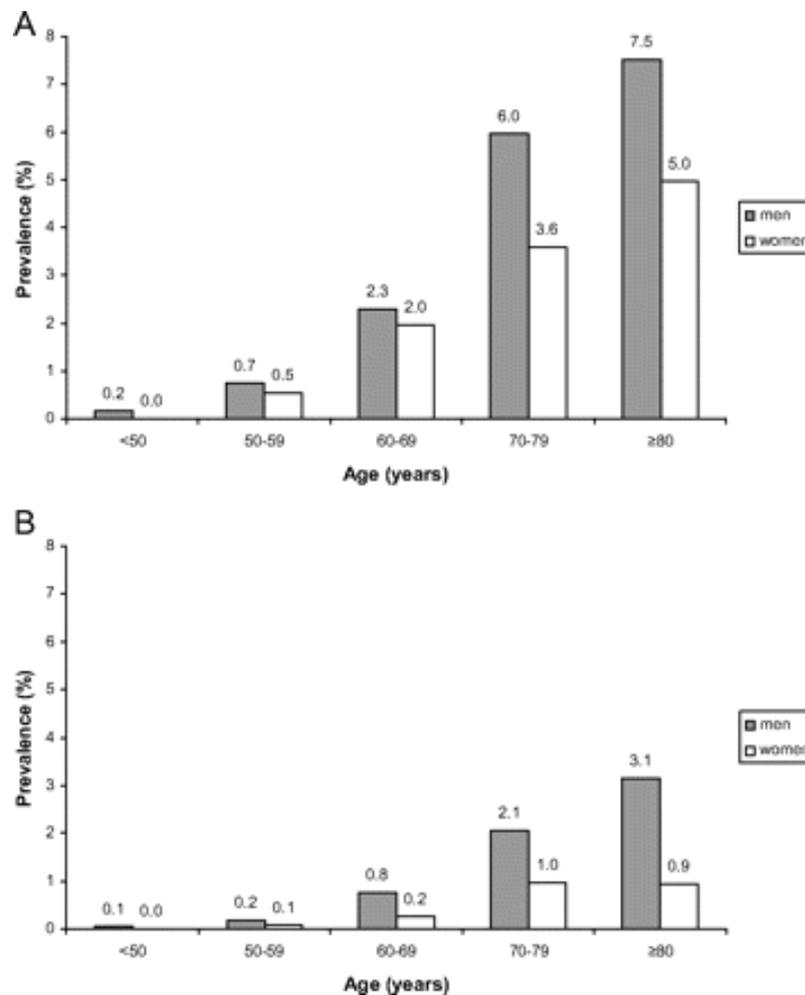
## **FACTORES DE RISCO**

Os factores de risco responsáveis pelo desenvolvimento de aterosclerose na bifurcação da artéria carótida são semelhantes aos associados a outros leitos vasculares: idade avançada, sexo masculino, hábitos tabágicos, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade central.

### A - Idade e Sexo

A prevalência de estenose carotídea assintomática moderada (grau de estenose 50-69%) varia, no sexo masculino, entre 0,2%, no grupo etário inferior a 50 anos, e 7,5%, no grupo etário superior a 80 anos; no sexo feminino, esta prevalência aumenta de 0% para 5,0%, quando comparados os mesmos grupos etários (Gráf. 3-A). Relativamente à estenose grave (grau de estenose igual ou superior a 70%), esta varia, entre 0,1%, nos homens com idade inferior a 50

anos, e 3,1% nos homens com idade superior a 80 anos e, nas mulheres, entre 0% e 0,9% (Gráf. 3-B) [17].



**Gráfico 3:** Prevalência estimada por sexo e idade de estenose carotídea assintomática moderada (A) e grave (B) em homens e mulheres.

(Fonte: Weer *et al.*, 2010 [17])

Deste modo, é possível concluir que a idade está fortemente correlacionada com a estenose carotídea, aumentando a sua prevalência gradualmente em ambos os sexos, sendo maior no sexo masculino[16]

### B - Hábitos tabágicos

Existe uma associação positiva entre o tabagismo e a estenose carotídea, existindo uma diferença significativa entre indivíduos que nunca tiveram hábitos tabágicos e fumadores [18-

21]. Além disso, existem diferenças no diâmetro da artéria carótida comum entre ex-fumadores e fumadores actuais, sugerindo que os efeitos do tabaco são reversíveis [18-21].

Os efeitos da exposição tabágica na estrutura da artéria carótida são dose-dependente, havendo um aumento da estenose carotídea com o aumento das unidades maço ano nos fumadores actuais [18, 20, 21]. Contudo, os autores dividem-se em relação ao subgrupo dos ex-fumadores, defendendo, por um lado, que há uma correlação positiva com a carga tabágica [21] ou, por outro lado, que o grau de estenose está inversamente relacionado com a duração da cessação tabágica [18].

#### C - Hábitos etílicos

Embora sejam escassos os dados que relacionam os hábitos etílicos e a aterosclerose carotídea, parece não existir uma relação entre o consumo de bebidas alcoólicas e a progressão da espessura da parede da artéria [19, 22]. Contudo, existem dados que associam o *binge drinking* com a progressão de aterosclerose carotídea, independentemente do nível total de consumo etílico [23].

#### D - Dislipidemia

Existe uma forte relação entre os níveis de alguns lípidos sanguíneos e a presença de aterosclerose carotídea [20, 24]. O aumento do colesterol LDL está independentemente associado à placa carotídea. Contudo, os níveis de HDL e triglicérideos não estão associados de forma significativa com a presença de placa aterosclerótica, após o controlo dos outros factores de risco cardiovascular. Estes dados são suportados através da análise das proteínas precursoras, visto que a apolipoproteína B (precursora do LDL) está associada a um maior risco de existência de placa, enquanto a apolipoproteína A-I (precursora do HDL) não

apresenta esta associação. De facto, o parâmetro lipídico com maior capacidade preditiva da existência de placa é o ratio apolipoteína B/apoliproteína A-I [24].

#### E - Hipertensão

A hipertensão arterial é um determinante independente da espessura média máxima da placa da artéria carótida interna [20]. A correlação é mais significativa com a pressão arterial sistólica [15], havendo dados que defendem que a variabilidade diurna da pressão sistólica (superior a 15 mmHg) constitui o preditor mais forte de aterosclerose carotídea [25].

#### F - Diabetes

A diabetes mellitus tipo 2 e, num grau menor, a intolerância à glucose, constituem factores de risco estatisticamente significativos para o desenvolvimento de aterosclerose [26].

Além disso, em pacientes sem o diagnóstico de diabetes, os níveis de hemoglobina A1c (indicador da glicemia média nas 6 a 8 semanas anteriores) estão relacionados de forma significativa com o risco de placas carotídeas, de modo que níveis elevados estão relacionados positivamente com o risco de placas ecogénicas (com alto conteúdo de tecido fibroso e material calcificado), mas não ecolucentes (elevado conteúdo de lipídios, “debris” necrótico e/ou hemorrágico) [27].

#### G - Obesidade

A obesidade não é considerada como factor de risco para a estenose carotídea, quando definida como um peso superior ou igual a 130% ao peso ideal [15] ou um IMC superior ou igual a 27,8 kg/m<sup>2</sup> e 27,3 kg/m<sup>2</sup> para o sexo masculino e feminino, respectivamente [20]. Contudo, parâmetros que avaliam a obesidade abdominal (perímetro da cintura e ratio

cintura/anca) constituem bons preditores do aumento da espessura médio-intimal da artéria carótida comum [28].

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Os quadros neurológicos associados à estenose carotídea dividem-se em acidentes isquémicos transitórios e acidentes vasculares cerebrais. Por convenção, a distinção entre AIT e AVC é feita através de critérios clínicos, sendo o AIT definido como um evento cerebral isquémico focal com sintomas de duração inferior a 24 horas, enquanto no AVC os sintomas e sinais de déficit neurológico têm uma duração superior a 24 horas [29].

Recentemente, contudo, com a utilização mais generalizada da moderna imagiologia cerebral, descobriu-se que muitos pacientes com sintomas neurológicos inferiores a 24 horas têm de facto um enfarte cerebral associado [30]. Deste modo, vários grupos avançaram com novas definições, baseadas na neuroimagem, na qual AIT é descrito, por exemplo, como *“um breve episódio de disfunção neurológica causado por isquémia focal cerebral ou retinal, com sintomas clínicos tipicamente de duração inferior a uma hora, e sem evidência de enfarte agudo”* [31]. No entanto, com raras excepções, as novas definições, não foram ainda formalmente aceites pelas organizações com mais autoridade científica [30].

Os sintomas e sinais que resultam da isquémia ou enfarte cerebral podem ser divididos em três categorias: sintomas oculares, défices sensoriais ou motores e disfunções corticais superiores.

Os sintomas oculares relacionados com a estenose carotídea são tipicamente causados por microêmbolos que atravessam a artéria oftálmica ipsilateral e levam a isquémia da retina. Os sintomas mais comuns incluem a amaurose fugaz e a presença de placas de Hollenhorst. A amaurose fugaz corresponde a uma cegueira monocular temporária, sendo a experiência descrita pelo paciente como uma sombra cinzenta que desce sobre o olho afectado. Esta

cegueira parcial, usualmente, dura alguns minutos, havendo uma resolução espontânea. Ao examinar o olho do paciente que experienciou, recentemente, amaurose fugaz, é possível observar uma placa amarelada no vaso retiniano, que corresponde a um pequeno êmbolo alojado, também designado por placa de Hollenhorst. Esta placa pode, também, ser observada em pacientes sem sintomas clínicos prévios, existindo uma grande correlação com a presença de placa na bifurcação carotídea [29].

Em relação aos défices sensoriais ou motores e disfunções corticais superiores resultantes da isquémia ou enfarte do território irrigado pela artéria carótida interna direita, estes incluem hemiplegia esquerda, parestesia ou perda total da sensibilidade contralateral e hemianópsia homónima direita. Os sintomas associados com artéria carótida interna esquerda são um espelho dos da direita com adição da afasia. Isto deve-se ao facto do centro da fala estar mais frequentemente localizado no hemisfério cerebral esquerdo, embora numa pequena percentagem da população, particularmente em indivíduos esquerdinos, se possa localizar no hemisfério direito, fazendo a afasia, nesses, parte do quadro de lesão carotídea direita.

## **RISCO DE AVC**

Não existem dados consensuais sobre o contributo da estenose carotídea para o risco de AVC. Nos pacientes com estenose carotídea, a causa de morte em 80% dos indivíduos foi a doença cardiovascular, comparando com 43,5% nos indivíduos sem estenose, sendo o risco relativo de morte de 3,47 para pacientes com estenose quando comparados com indivíduos controlo (95% IC 1,47-8,19). No grupo de pacientes com estenose, 6,7% faleceram devido a um AVC isquémico ipsilateral, sendo a principal causa de morte a doença arterial coronária. Deste modo, percebe-se que a estenose carotídea é um preditor mais forte de morte de causa cardíaca do que devido a um AVC [32]. No fundo, pode-se dizer que funciona como um marcador de doença aterosclerótica em cada doente.

Apesar do risco de AVC aumentar com o grau de severidade da estenose [33], sendo este o parâmetro base utilizado nos diferentes ensaios clínicos, existem outras características que estão associadas a um aumento de risco desta manifestação. A rápida progressão da redução do lúmen carotídeo deve ser interpretado como um sinal de aumento significativo do risco de sintomas neurológicos ipsilaterais futuros [34]. A presença de ulcerações na placa está estreitamente correlacionada com o aparecimento de manifestações clínicas, sugerindo que placas com esta característica são menos estáveis e, conseqüentemente, têm maior probabilidade de libertar êmbolos. Também a associação entre hemorragia intraplaca e a o surgimento de sintomas neurológicos é apontada, embora pareça ser menos clara [35].

Num ensaio clínico randomizado em pacientes sintomáticos, a taxa de AVC, após 18 meses de terapia médica sem revascularização, foi de 19% em pacientes com estenose inicial entre 70% e 79%, 28% com estenose 80%-89% e 33% nos pacientes com 90-99% de estenose, diminuindo no grupo que apresentava oclusão subtotal [36]. Contudo, esta associação não se verificou em ensaios clínicos onde participavam pacientes assintomáticos, sendo a taxa de AVC mais alta em indivíduos com estenose entre 60% e 80% do que em estenoses mais severas [37]. Nos pacientes sem sintomatologia, o risco de AVC é relativamente baixo [38].

## **DIAGNÓSTICO**

Um método correcto e reprodutível de avaliação da estenose carotídea é fundamental para uma planificação terapêutica adequada. De facto, o grau de estenose é considerado o parâmetro mais importante na escolha da opção terapêutica. No passado, a angiografia constituía o *goldstandard* na avaliação da estenose carotídea. Contudo, por ser uma técnica invasiva com vários riscos associados, tem vindo a ser substituída por técnicas menos invasivas de diagnóstico, como a ultrassonografia triplex, a angiografia por ressonância magnética (angio-RM) e a angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC).

### Indicações para estudo

Candidatos para a avaliação da estenose carotídea podem ser divididos em dois grupos: pacientes com sintomas ou sinais de doença carotídea e assintomáticos. O primeiro grupo engloba pacientes que tiveram um sintoma neurológico secundário a isquémia cerebral, especificamente aqueles que sofreram amaurose fugaz, AIT ou AVC minor, e que podem beneficiar da revascularização carotídea [39]. Além disso, está indicado o estudo na monitorização da estenose carotídea conhecida e no *follow-up* após um procedimento de revascularização carotídea [40].

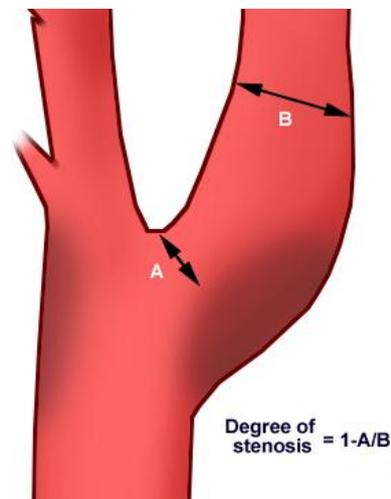
Os pacientes assintomáticos com uma estenose carotídea devem, naturalmente, ser seguidos, mas não existe um consenso acerca de quais devem ser sujeitos a um teste de rastreio para a detecção de estenose carotídea. Apesar de pacientes altamente seleccionados poderem beneficiar, é improvável que o rastreio generalizado de populações seja economicamente rentável [41]. A auscultação de um sopro carotídeo, durante o exame físico, justifica uma avaliação mais aprofundada com ultrassonografia triplex, pois um em cada quatro pacientes tem uma estenose carotídea hemodinamicamente significativa [42]. Além disso, estudos defendem que o rastreio deverá ser feito em todos os pacientes com mais de 60 anos que são sujeitos a cirurgia de pontagem coronária. Nos pacientes com idade inferior a 60 anos, este rastreio apenas deverá ser realizado se apresentarem dois factores de risco major, incluindo hipertensão, diabetes e hábitos tabágicos [43].

### Ultrassonografia triplex

A ultrassonografia triplex (ecodoppler codificado a cor, angiodinografia) é o método mais amplamente utilizado para a avaliação das artérias carótidas. Esta ferramenta combina imagens ecográficas em modo B com a análise do fluxo sanguíneo através do efeito Doppler (ultrassonografia duplex) codificando com cores e variações de tonalidade a presença de fluxo

e o seu sentido e velocidade (ultrassonografia triplex) Usa-se aqui para avaliar a artéria carótida comum, a bifurcação carotídea, a porção cervical da artéria carótida interna e a artéria carótida externa, bem como as artérias vertebrais na sua origem.

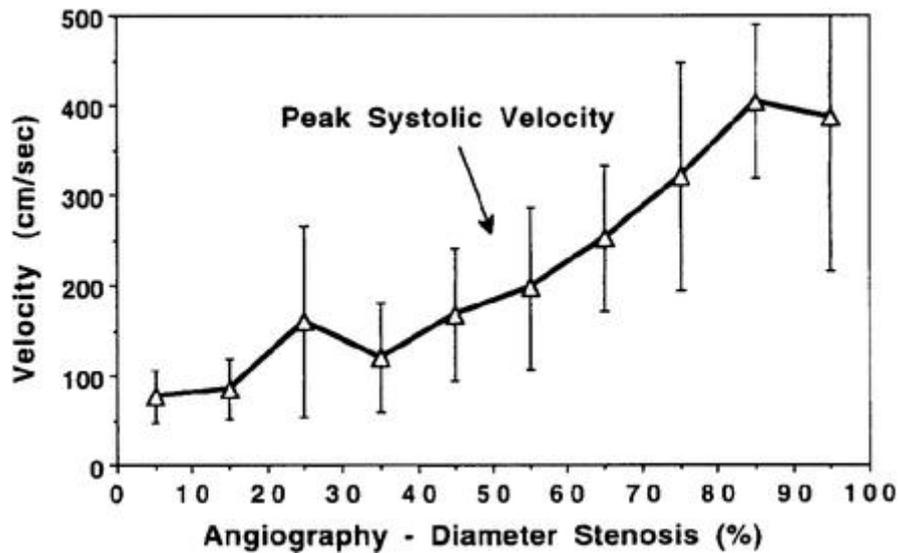
O ecodoppler constitui uma forma de medir a severidade da estenose carotídea, tendo em atenção que, por vezes, a oclusão subtotal pode ser confundida com oclusão total. Por convenção, utiliza-se a definição do *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) [36] para definir o grau de estenose, no qual se compara o diâmetro do lúmen no ponto mais estreito com o diâmetro do lúmen da artéria carótida interna num segmento normal distal à estenose (fig. 2).



**Figura 2:** Definição de NASCET para determinar o grau de estenose carotídea.

(Fonte: <http://emedicine.medscape.com/>)

Para além de medir directamente o diâmetro da artéria, o ecodoppler utiliza a velocidade do fluxo sanguíneo como indicador do grau de estenose, pois quanto mais estreito é o lúmen da artéria, maior será a velocidade durante as fases diastólica e sistólica do ciclo cardíaco. A relação entre o fluxo sistólico máximo da artéria carótida interna e a severidade da estenose medida através de angiografia de contraste está ilustrada na figura 3 [44].



**Figura 3:** Relação entre o fluxo sistólico máximo na artéria carótida interna e a severidade da estenose medida através da angiografia de contraste.

(Fonte: Grant *et. al*, 2003 [44])

Apesar dos critérios variarem de acordo com a máquina triplex utilizada e conforme os operadores, os critérios comumente aceites para os diferentes graus de estenose estão presentes na tabela 2. Para classificar o grau de estenose utiliza-se, como parâmetros primários, a velocidade sistólica máxima na artéria carótida interna e a presença de placa. Adicionalmente, quando se suspeita que, devido a factores clínicos ou técnicos, a velocidade sistólica máxima na artéria carótida interna pode não ser representativa da extensão da doença, pode utilizar-se o *ratio* da velocidade sistólica máxima na artéria carótida interna e na artéria carótida comum e a velocidade diastólica final da artéria carótida interna, como parâmetros adicionais [44].

<b>Tabela 2:</b> Critérios ultrassonográficos para quantificar a estenose carotídea				
Grau de estenose (%)	Parâmetros Primários		Parâmetros Adicionais	
	Vel. sistólica máx. na ACI (cm/seg)	Estimativa da placa (%)	Ratio vel. sistólica máx. ACI/ACC	Vel. diastólica final na ACI (cm/seg)
Normal	< 125	Ausente	< 2,0	< 40
< 50	< 125	< 50	< 2,0	< 40
50 - 69	125 - 230	≥ 50	2,0 – 4,0	40 - 100
70 - 99	> 230	≥ 50	> 4,0	> 100
Oclusão subtotal	Elevada, baixa ou indetectável	Visível	Variável	Variável
Oclusão total	Indetectável	Visível, lúmen não detectável	NA	NA

Vel. – velocidade; Máx. – máxima; ACI – artéria carótida interna; ACC – artéria carótida comum; NA – não aplicável

Apesar da diferenciação entre oclusão subtotal e total ser crítica para a decisão terapêutica, o ecodoppler pode não ser capaz de fazer esta distinção, pois a velocidade pode decrescer antes da oclusão total. Nestes casos, a utilização de ultrassonografia com agentes de contraste pode aumentar a sensibilidade [45].

Outras limitações da ultrassonografia triplex incluem a tortuosidade da artéria carótida interna, que pode condicionar um aumento da velocidade sistólica máxima, a presença de placas calcificadas muito extensas, que actuam como uma barreira às ondas do ultrassom, e a localização muito alta da estenose carotídea [39]. Além disso, apesar dos avanços tecnológicos do equipamento, ainda não existe uniformidade na interpretação entre diferentes centros e entre diferentes operadores no mesmo centro [39]. Esta variabilidade por operadores é, na realidade, uma das grandes limitações desta técnica.

Apesar destas restrições, a ultrassonografia triplex apresenta-se como um bom meio não invasivo para a avaliação da estenose carotídea quando realizado por um operador experiente, tendo uma sensibilidade de 89% e especificidade de 84% na identificação de uma estenose entre a 70 e 99%, quando comparado com angiografia intra-arterial, não existindo dados suficientes para fazer uma comparação confiável para uma estenose de 50-69% [46].

Para além disso, a caracterização ecográfica da morfologia da placa fornece informações úteis quanto à sua composição e às suas características, podendo ter implicações terapêuticas, como atrás já foi dito. Apesar desta caracterização ser possível, e das suas implicações, ainda não existem recomendações baseadas, apenas, na aparência sonográfica da placa [47].

#### Ultrassonografia intra-vascular

A ultrassonografia intra-vascular (USIV) é um método imagiológico que fornece informação detalhada em relação ao diâmetro do lúmen, extensão da aterosclerose e presença de ulceração da placa e sua calcificação. Após a demonstração da sua aplicabilidade nas artérias coronárias, tem sido utilizada na avaliação e tratamento da doença arterial coronária. A USIV tem desempenhado um papel importante no desenvolvimento da ACS, pois permite determinar o tamanho exacto do balão e do *stent*, assim como, facilmente, avaliar o mau posicionamento do *stent* [48]. Apesar dos dados obtidos demonstrarem que a técnica é segura [49], o risco de lesão dos vasos e a dificuldade de avançar a sonda em pacientes com vasos tortuosos ou em zonas com estenose severa limita a utilização da USIV na avaliação rotineira da estenose carotídea.

#### Angiografia por Ressonância Magnética

A angiografia por ressonância magnética (angio-RM) tem-se tornado, cada vez mais, como um método alternativo à angiografia de subtracção digital convencional. As vantagens da

angio-RM incluem a ausência de risco, por não uso de contraste, com a possibilidade de visualizar toda a extensão das artérias carótidas, incluindo a sua origem na aorta e os vasos intracranianos. Contudo, este meio de diagnóstico não permite avaliar pacientes que possuem pacemakers ou outro implante metálico, assim como indivíduos claustrofóbicos.

A angio-RM constitui um meio não invasivo, através do qual é possível obter imagens boas sem a utilização de contraste. Comparando com a angiografia intra-arterial, este método apresenta uma sensibilidade de 88% e especificidade de 84% na detecção de estenose entre 70 e 99% [46]. Uma das limitações inerentes da angio-RM inclui a superestimação da severidade da estenose, pois a turbulência do fluxo sanguíneo pode fazer com que o lúmen do vaso aparente ser mais estreito do que na realidade é [29].

A adição de agentes de contraste não-iônicos à base de gadolínio permite obter um maior detalhe na avaliação das artérias cervicais, sendo, assim, possível uma avaliação mais rigorosa da severidade da estenose. A angio-RM contrastada apresenta-se como o meio de diagnóstico alternativo à angiografia intra-arterial com maior sensibilidade (94%), tendo uma especificidade de 93%, na detecção de estenose entre 70 e 99% [46].

#### Angiografia por Tomografia Computadorizada

A angiografia por Tomografia Computadorizada (angio-TC) constitui uma tecnologia em rápido desenvolvimento, tendo ganho uma popularidade crescente na avaliação da estenose carotídea. Tal como a angio-RM, permite visualizar toda a extensão da artéria carotídea e pode ser realizada em ambulatório. As vantagens da angio-TC sobre a angio-RM incluem a aquisição de imagens mais rapidamente e a possibilidade de avaliar pacientes com implantes metálicos e claustrofóbicos. Contudo, como este teste requer a administração de meios de contraste, tem risco de reacção alérgica e está limitado a indivíduos com uma função renal adequada [47].

Na detecção da estenose carotídea entre 70 e 99%, quando comparada com a angiografia intra-arterial, a angio-TC apresenta uma sensibilidade de 77%, constituindo o teste com maior especificidade (95%) [46].

### Angiografia convencional

Historicamente, a angiografia convencional foi utilizada como *goldstandard* na imagiologia das artérias carotídeas, servindo, por isso, como modelo comparativo dos novos métodos diagnósticos. Actualmente, é desnecessária para o diagnóstico da maior parte dos pacientes com estenose carotídea, sendo utilizada na manobra terapêutica de angioplastia em conjugação com a colocação de *stent*.

Este método constitui um procedimento invasivo, tipicamente realizado por acesso transfemoral, utilizando contraste iodado, tendo, como complicação mais temida, o AVC. Geralmente, o risco de AVC relatado durante a realização deste procedimento é de aproximadamente 1%, apesar da incidência ter diminuído, ultimamente, com a utilização de fios-guia e cateteres melhorados, melhor resolução da imagem e maior experiência dos operadores. O risco deve-se sobretudo à deslocação do êmbolo durante a manipulação do cateter no arco aórtico e vasos carotídeos. Também existe o risco de falência renal devido à injeção de contrastes iodados em indivíduos com insuficiência renal. As complicações relacionadas com o local de acesso são pouco frequentes e incluem desenvolvimento de hematoma, pseudoaneurisma, embolização distal ou trombose aguda [47].

Apesar destes riscos, a angiografia convencional pode ainda ser um método de diagnóstico útil nas situações em que os meios menos invasivos não podem ser realizados ou não fornecem informação suficiente para ser possível um diagnóstico rigoroso.

## **PROFILAXIA MÉDICA**

A profilaxia médica do AVC inclui o tratamento dos factores de risco, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, assim como modificações no estilo de vida, principalmente a cessação tabágica.

A terapêutica antiagregante plaquetar constitui um pilar fundamental na prevenção secundária, e também primária, do AVC. A aspirina foi o primeiro agente antiplaquetário a ser utilizado para este efeito. Apesar de ser eficaz desde 30 até 1300 mg/dia, a dose que demonstrou uma redução de risco maior foi a de 75 a 150 mg [50]. Um ensaio clínico randomizado demonstrou apenas um benefício marginal do tratamento a longo prazo com o clopidogrel (75 mg/dia), comparativamente com a aspirina (325 mg/dia), na redução do risco combinado de AVC, enfarte do miocárdio ou morte, em pacientes com doença vascular aterosclerótica [51]. Os pacientes com história de eventos vasculares prévios foram aqueles que tiveram um maior benefício com a toma de clopidogrel.

Comparando a utilização de aspirina em monoterapia com a associação de aspirina (30-325 mg/dia) e dipiridamol de libertação prolongada (200 mg, 2 i.d.), a terapia combinada demonstrou uma maior eficácia, sendo o risco de morte de causa vascular, AVC, enfarte do miocárdio ou hemorragia de 13% nos pacientes a tomar aspirina associada a dipiridamol e de 16% nos pacientes com aspirina apenas (razão de risco 0,80; 95% IC 0,66-0,98) [52]. Contudo, os pacientes com a terapia combinada descontinuaram a medicação mais frequentemente, relativamente aos com aspirina em monoterapia, sobretudo devido a cefaleias. Ao comparar directamente o regime terapêutico de aspirina associada a dipiridamol de libertação prolongada com o clopidogrel em monoterapia, obtiveram-se taxas semelhantes de recorrência de AVC, apesar da terapia combinada estar associada a um maior risco de hemorragia intracraniana e de descontinuação da medicação [53].

Ensaio clínico que compara a utilização de clopidogrel ou aspirina em monoterapia com a combinação destes dois fármacos concluíram que esta associação não é mais eficaz na prevenção de AVC, enfarte do miocárdio ou morte, apresentando um maior risco de hemorragia [54, 55].

Relativamente à dislipidemia, demonstrou-se que os pacientes que conseguem ter, em média, uma taxa de LDL inferior a 70 mg/dL, com a administração de uma estatina, têm um menor risco de experienciar um AVC subsequente, relativamente aos pacientes com LDL superior a 100 mg/dL. Além disso, no subgrupo de pacientes com estenose carotídea, o tratamento com atorvastatina está associado a uma redução de 33% do risco de AVC (razão de risco 0,67; 95% IC 0,47-0,94; p=0,02) [56].

## **INDICAÇÕES PARA A REVASCULARIZAÇÃO**

As indicações para intervenção na artéria carótida são determinadas pelo risco do procedimento e pela história natural da doença. Actualmente, a presença ou ausência de sintomatologia e o grau de estenose são os melhores indicadores de risco de AVC futuro.

Existem vários estudos que compararam a redução do risco de AVC e morte em pacientes sintomáticos quando sujeitos a terapia cirúrgica versus terapia médica. Uma análise combinada dos três principais estudos randomizados e controlados demonstrou que a endarterectomia carotídea reduz o risco absoluto de AVC e morte aos 5 anos em pacientes sintomáticos com estenose carotídea entre 50-69% (redução do risco absoluto de 4,6%; p=0,04) e é altamente benéfica em pacientes com uma estenose entre 70-99% (redução do risco absoluto de 16%; p<0,001), não demonstrando eficácia nos pacientes com oclusão subtotal [57]. Deste modo, a intervenção cirúrgica demonstra-se benéfica em pacientes sintomáticos com uma estenose de 50% a 99%.

Embora exista um consenso quanto à eficácia da revascularização carotídea na prevenção secundária dos pacientes sintomáticos, a abordagem perante os pacientes assintomáticos continua a ser controversa. Apesar de um dos primeiros ensaios clínicos randomizados que comparou a terapia antiplaquetar com a endarterectomia carotídea ter recomendado a intervenção cirúrgica para pacientes assintomáticos com estenose superior a 60% [58], outros estudos mais recentes concluíram que apenas os pacientes assintomáticos com estenose superior a 70% podem beneficiar da intervenção cirúrgica [59, 60], sendo esta a indicação utilizada por muitos clínicos.

As indicações para a intervenção cirúrgica baseiam-se nas premissas que os operadores são experientes e que o risco de AVC e morte devido ao procedimento é inferior a 6% nos pacientes sintomáticos e 3% nos pacientes assintomáticos. Caso a equipa cirúrgica não consiga alcançar estes resultados, o benefício da intervenção não pode ser justificado, com base nestes dados [29].

Tal como noutras intervenções cirúrgicas, as comorbilidades dos pacientes são um factor que entra em consideração na decisão terapêutica, sendo que doenças cardíacas e pulmonares graves aumentam o risco da intervenção [29].

A cirurgia não está indicada nos casos de oclusão completa, pois, além do risco cirúrgico ser elevado, e da possibilidade acrescida de desenvolvimento de síndrome de hiperperfusão cerebral, a maior parte desses pacientes não tem sintomatologia, porque é raro ocorrer a embolização a partir do momento em que não existe fluxo sanguíneo a passar ao longo da placa [29].

### ***TIMING DA REVASCULARIZAÇÃO***

Apesar de existir uma consonância em relação às indicações da revascularização em pacientes sintomáticos, o momento óptimo para a realização deste procedimento continua a ser

debatido. Os estudos mais antigos sugeriram que é preferível esperar um intervalo de cerca de 6 semanas após um AVC antes de realizar a endarterectomia [61]. Contudo, a literatura contemporânea argumenta que pacientes neurologicamente instáveis, apresentando AIT's repetitivos ou AVC's progressivos, devem ser encaminhados para uma endarterectomia carotídea urgente (nas primeiras 24 a 72 horas), apesar da taxa de morte e AVC ser ligeiramente superior à cirurgia electiva. A endarterectomia urgente é justificada pelo facto de, nestes pacientes, poder haver uma extensão do AVC para outros territórios durante o tempo de espera pela cirurgia e a recuperação parcial ou completa só ser possível nas primeiras 12 a 60 horas após as manifestações clínicas. Para os pacientes estáveis, com um AVC pouco extenso, a endarterectomia deverá ser realizada de forma semi-urgente, num espaço de tempo de 2 semanas [62]. Ainda assim, há análises relativamente recentes que concluem que pacientes sujeitos a endarterectomia nas primeiras quatro semanas após um AVC ou AIT ipsilateral experienciam uma maior taxa de AVC's perioperatórios em comparação com os pacientes que são sujeitos a esta cirurgia após um intervalo maior de tempo [63].

Em relação à revascularização carotídea através da angioplastia, demonstrou-se que a sua realização num período de tempo inferior a 2 semanas após as manifestações clínicas está associada a uma maior mortalidade quando comparada com a intervenção após 2 semanas [64].

## **ENDARTERECTOMIA CAROTÍDEA**

A endarterectomia foi desenvolvida e realizada, pela primeira vez, em 1946, por um cirurgião português, João Cid dos Santos, na Universidade de Lisboa, tendo restaurado a circulação sanguínea numa artéria femoral superficial ocluída, o que constituiu um enorme avanço na cirurgia vascular. Posteriormente, esta técnica foi aplicada para o tratamento da estenose

carotídea, tendo sido executada, pela primeira vez, em 1954, por Eastcott, Pickering e Rob, no St. Mary's Hospital, em Londres.

Apesar da endarterectomia carotídea ser realizada há mais de 50 anos, actualmente, continuam em debate vários aspectos técnicos relativos à sua execução.

#### Considerações anestésicas e Monitorização Cerebral Intraoperatória

Existem várias opções anestésicas, sendo que a sua escolha depende, tipicamente, da preferência do cirurgião, anesthesiologista e paciente. O fundamento inicial para a utilização de anestesia regional consistia no facto de ser possível observar o estado neurológico do paciente acordado durante a clampagem da carótida através da sua capacidade de responder a ordens. Caso se opte pela utilização de anestesia geral, é útil usar uma técnica de monitorização cerebral para diferenciar os pacientes em risco de isquémia cerebral com vista à colocação de um *shunt* intra-arterial selectivamente. Existem várias técnicas para monitorizar a perfusão cerebral, incluindo, electroencefalografia, potenciais de acção evocados, pressão retrógrada carotídea, ultrassonografia Doppler transcraniana e saturação venosa jugular de oxigénio. Contudo, infelizmente não existe nenhuma técnica com elevada sensibilidade e especificidade [65].

Os defensores da anestesia regional argumentam que esta pode diminuir a incidência de complicações perioperatórias, assim como diminuir o tempo da cirurgia e os custos hospitalares. Por outro lado, as vantagens da anestesia geral consistem no maior conforto para o paciente e cirurgião, na existência de um acesso adequado às vias aéreas e na ausência de movimentos do paciente que possam desconcentrar ou atrapalhar o cirurgião. Os resultados pós-operatórios de ambas as modalidades anestésicas foram analisados, concluindo-se que a taxa de complicações não difere entre as duas técnicas, mas que os pacientes submetidos a

anestesia regional têm um tempo operatório e anestésico menor, tendo uma maior probabilidade de alta no dia seguinte à cirurgia [66].

Alguns cirurgiões preferem colocar um *shunt* em todos os pacientes, por rotina, para minimizar o risco de baixo fluxo sanguíneo e de AVC intraoperatório, não necessitando, assim, de monitorização cerebral durante a cirurgia. Contudo, a utilização de um *shunt* torna a operação tecnicamente mais exigente e acarreta, como potenciais complicações, embolismo e lesão mecânica da parede arterial. Os dados disponíveis, actualmente, são demasiado limitados para ser possível defender ou refutar a utilização de *shunt* de forma selectiva ou rotineira nos pacientes sujeitos a endarterectomia carotídea com anestesia geral [67].

Há muitos cirurgiões vasculares que executam por rotina endarterectomia carotídea sem monitorização cerebral e sem *shunt*, sobretudo em doentes sem estenose significativa da carótida contralateral (<50%) e das vertebrais, procurando que o tempo de clampagem carotídea não ultrapasse os 15-20 minutos.

### Procedimento Cirúrgico

Existem inúmeras variações em relação aos detalhes da técnica cirúrgica da endarterectomia carotídea. Os princípios comuns a esta técnica incluem: (1) exposição da carótida comum antes da bifurcação e da carótida interna para além do local onde se viu que a placa aterosclerótica termina; (2) remoção meticulosa e completa da placa, tendo cuidado para que a sua linha de transição distal na artéria carótida interna, onde encontra a intima normal, seja suave; (3) limpeza cuidadosa da parede arterial de quaisquer pequenos fragmentos de placa ou de endartéria que tenham ficado meio soltos; (4) encerramento cuidadoso da arteriotomia, assegurando que não existem estenoses ou distúrbios do fluxo que possam levar a trombose ou embolia pós-operatória e (5) manter a carótida interna clampada quando da reabertura da carótida externa e da comum, de modo a impedir que ar ou "debris" não visíveis no local da

reparação sejam enviados para a circulação cerebral quando o fluxo é restabelecido [65]; (6) é de rotina deixar drenada a zona operada, para evitar hematomas.

Para se proceder ao encerramento arterial, é possível fazê-lo primariamente ou com aplicação de *patch* com material autólogo (veia) ou sintético. Embora a utilização de um *patch* aumente o tempo cirúrgico, o que é relevante se não se usar *shunt*, esta técnica parece estar associada a um menor risco de oclusão arterial perioperatória e de reestenose, apesar dos dados serem limitados [68].

Uma variação da técnica cirúrgica consiste na endarterectomia por eversão, na qual a artéria carótida interna é seccionada transversalmente a nível da sua origem, as margens dos vasos divididos são reviradas e a placa é “descolada” da parede dos vasos. As possíveis vantagens incluem não ser necessário a aplicação de um patch e uma boa visualização da área distal de transição. Contudo, os ensaios clínicos não demonstram uma superioridade significativa da endarterectomia por eversão em relação à endarterectomia ~~com aplicação de patch~~ pela técnica clássica [69].

#### Acompanhamento perioperatório

Tal como em outras cirurgias, é essencial uma avaliação correcta do paciente antes do acto cirúrgico, devendo realizar-se história clínica e exame físico completos, electrocardiograma, radiografia torácica e exames laboratoriais de rotina, com atenção ao diagnóstico de isquémia coronária. Enquanto alguns cirurgiões operam apenas com base nas informações fornecidas pelo ecodoppler, provavelmente a maioria prefere corroborar as imagens fornecidas por esse meio de diagnóstico com a angio-TC ou a angio-RM [29], dada sobretudo a grande dependência que aquela técnica tem do operador que a realiza.

Tal como já foi referido, em pacientes sintomáticos, a administração de ácido acetilsalicílico diminui o risco de AVC. No ensaio clínico randomizado *Acetylsalicylic Acid and Carotid*

*Endarterectomy* avaliaram-se diferentes doses diárias de ácido acetilsalicílico em pacientes que iam ser sujeitos a endarterectomia, concluindo que o risco de AVC, enfarte do miocárdio e morte em 30 dias e 3 meses após endarterectomia é menor nos pacientes que tomam 81mg ou 325mg de ácido acetilsalicílico diariamente quando comparados com os que tomam 650 mg e 1300 mg [70]. Outras opções para a terapêutica antiplaquetar incluem clopidogrel (75 mg, 1 i.d.) e aspirina em baixa dose associada a dipiridamol de liberação lenta (25 e 200 mg, respectivamente, 2 i.d.) [53].

Além da terapia antiplaquetar, a endarterectomia carotídea profilática deve ser associada a uma medicação anti-hipertensiva, se necessário, e a inibidores da HMG-CoA redutase, de modo que os benefícios desta cirurgia sejam máximos [71]. Nos pacientes sujeitos a endarterectomia, demonstrou-se que, ajustando todos os factores demográficos e comorbilidades numa análise multivariável, a utilização de estatinas reduz independentemente a probabilidade de AVC em três vezes (razão de probabilidade 0,35; 95% IC 0,15-0,85;  $p < 0,05$ ) e de morte em cinco vezes (razão de probabilidade 0,20; 95% IC 0,04-0,99;  $p < 0,05$ ) [72].

### Complicações

A maioria dos pacientes tolera bem a endarterectomia carotídea e recebe alta nas primeiras 24 horas após a cirurgia. As complicações após a cirurgia, apesar de não serem comuns, podem ser potencialmente fatais ou incapacitantes.

#### A – AVC

O AVC ipsilateral agudo é a complicação mais temida decorrente da endarterectomia. A causa mais comum de isquémia cerebral consiste na trombose ou tromboembolização pós-

operatória, constituindo 38% dos AVC's perioperatórios. Outros mecanismos de AVC incluem isquemia durante o *clamp* da artéria carótida e hemorragia intracerebral [73].

Foram identificados vários factores de risco para a ocorrência de AVC e morte 30 dias após a endarterectomia, incluindo a presença de estenose sintomática (2,7% para pacientes assintomáticos, 5,6% para AIT recente, 7,9% para AVC recente e 13,3% para AIT crescendo ou AVC em evolução), idade igual ou superior a 80 anos, realização de cirurgia de emergência, presença de estenose carotídea contralateral igual ou superior a 50%, existência de uma placa ulcerada carotídea profunda, assim como co-morbilidades associadas, como doença arterial coronária e diabetes insulino-dependente [74]. O impacto dos vários factores de AVC e morte após a endarterectomia encontram-se na tabela 3.

<b>Tabela 3:</b> Análise multivariada dos preditores de AVC e morte perioperatórios após endarterectomia			
Factor de risco	Razão de probabilidade	95% IC	Valor-p
Idade $\geq$ 80 anos	1,30	1,03-1,64	0,03
Não caucasiano	1,83	1,23-2,72	0,002
Cirurgia de emergência	1,95	1,50-2,54	<0,0001
História distante de AVC/AIT	1,40	1,02-1,94	0,03
AIT como indicação cirúrgica	1,81	1,39-2,36	<0,0001
AVC como indicação cirúrgica	2,40	1,74-3,31	<0,0001
Estenose contralateral $\geq$ 50%	1,44	1,15-1,79	0,0008
Úlcera carotídea profunda	2,08	0,93-4,68	0,07
Doença arterial coronária	1,51	1,20-1,91	0,0006
Diabetes insulino-dependente	1,55	1,10-2,18	0,01

## B – Síndrome de Hiperperfusão Cerebral

O síndrome de hiperperfusão cerebral é classicamente descrito como um defeito neurológico focal que ocorre alguns dias após um procedimento carotídeo, associado a hipertensão grave e precedido por cefaleias intensas. Este síndrome representa um espectro de manifestações clínicas que variam desde cefaleias unilaterais graves, convulsões e defeitos neurológicos focais, até hemorragia intracerebral na sua forma mais grave. O mecanismo exacto responsável por esta complicação é desconhecido, contudo, está relacionado com o aumento do fluxo sanguíneo regional cerebral secundário a uma perda da auto-regulação cerebrovascular [75]. Apesar da morbidade significativa associada ao síndrome de hiperperfusão cerebral, este é relativamente infrequente, ocorrendo em 1,9% dos pacientes sujeitos a endarterectomia carotídea [76].

## C – Lesão de nervos cranianos

Apesar da incidência de lesão de nervos cranianos ter diminuído desde 1995, esta continua a ser uma complicação significativa da endarterectomia carotídea [77]. A incidência reportada na literatura publicada varia grandemente entre 3 e 23%, sendo esta discrepância justificada pela diferente metodologia diagnóstica e divergência na definição desta complicação. No ensaio randomizado *European Carotid Surgery Trial* (ECST) [78], no qual os pacientes foram sujeitos a uma avaliação neurológica antes e após a cirurgia, o risco de lesão dos nervos cranianos aquando a alta hospitalar foi de 3,7%, sendo que em apenas 0,5% dos pacientes a lesão resultou em disfunção permanente. Os nervos mais comumente afectados foram os nervos hipoglosso, marginal mandibular e laríngeo recorrente. Apenas o tempo de duração da cirurgia superior a duas horas foi associado, independentemente, a um aumento do risco de lesão dos nervos cranianos.

#### D – Instabilidade hemodinâmica

Alterações agudas perioperatórias da pressão arterial ocorrem frequentemente, particularmente em pacientes com doença cardiovascular ou que utilizam medicação vasoactiva [79]. A incidência reportada de hipertensão sistólica (pressão arterial sistólica > 220 mmHg), hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) e bradicardia (pulsação < 60 batimentos/minuto) pós-operatórias foi de 9%, 12% e 55%, respectivamente, sendo que a hipertensão pós-operatória teve uma associação significativa com o risco de AVC ou morte e complicações cardíacas [80].

#### E – Enfarte do miocárdio

As complicações cardiopulmonares representam uma das complicações frequentemente associadas à endarterectomia. Trata-se de doentes ateroscleróticos, de que a própria doença carotídea é um marcador, estando frequentemente associada a aterosclerose coronária. Além disso, os pacientes que são sujeitos a cirurgia vascular são tipicamente idosos com antecedentes de tabagismo e muitas vezes com comorbilidades médicas. A incidência de enfarte do miocárdio perioperatório foi de 0,2% no ensaio clínico ECST [81] e de 0,3% no NASCET [36].

Nos pacientes que apresentam estenose carotídea e aterosclerose coronária com necessidade de *bypass* coronário, é possível realizar a endarterectomia conjuntamente com a cirurgia cardíaca de forma segura e eficaz, não aumentando o risco global da cirurgia [82].

#### F – Complicações na ferida operatória

As complicações na ferida operatória incluem hematoma e infecção. O hematoma pós-operatório no pescoço pode ser fatal devido ao compromisso da via aérea. A sua incidência varia consoante a terapia antiplaquetar utilizada, sendo que 3,6% dos pacientes sob aspirina e

clopidogrel, 4,3% sob clopidogrel e 1,2% sob aspirina tiveram um hematoma grave que necessitou de cirurgia re-exploratória [83]. A ocorrência de infecções na ferida cirúrgica é mais rara, surgindo em 0,8% dos pacientes [84].

### Resultados Endarterectomia vs. Profilaxia Médica

#### A - Pacientes Sintomáticos

Os dois ensaios clínicos randomizados e controlados concluídos que compararam a endarterectomia e a profilaxia médica nos pacientes sintomáticos com estenose carotídea foram o *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET), 1991, e o *European Carotid Surgery Trial* (ECST), 1991. Os seus resultados encontram-se descritos na tabela 4. Para ser possível uma comparação directa entre os ensaios, os resultados do ECST foram reanalisados, de forma a utilizar-se a mesma definição do grau de estenose e dos eventos ocorridos.

<b>Tabela 4:</b> Resultados comparativos de endarterectomia vs. terapia médica em pacientes sintomáticos							
Ensaio clínico	Grau de estenose (%)	Número de pacientes	Evento descrito	Evento (%)		RRA (%)	NNT (%)
				Endarterectomia	Terapia médica		
NASCET [36]	70 - 99	649	AVC ipsilateral	9	26	17,0	12
ECST [85]	70 - 99	1279	AVC ou morte cirúrgica	6,8	NA	21,2	24
NASCET [86]	50-69	858	AVC ipsilateral	15,7	22,2	6,5	77
ECST [85]	50-69%	1496	AVC ou morte cirúrgica	10,0	NA	5,7	88

RRA – redução de risco absoluto; NNT – número necessário para tratar; NA – não aplicável.

É possível observar que os resultados do NASCET e ECST foram consistentes, sendo a endarterectomia altamente benéfica para uma estenose entre 70% e 99% e moderadamente benéfica para uma estenose 50% e 69%.

Foi realizado, também, um terceiro ensaio clínico randomizado que, apesar de ter sido suspenso devido aos resultados claros obtidos no NASCET e ECST, alcançou diferença estatisticamente significativa, tendo reforçado os resultados dos outros dois ensaios clínicos [87].

Os resultados da análise combinada destes três estudos randomizados e controlados encontram-se descritos na tabela 5 [57], no qual foram reanalisados dados correspondentes a 6092 pacientes, tendo-se redefinido alguns eventos ocorridos para ser possível comparar os diferentes estudos.

<b>Tabela 5:</b> Análise combinada dos ensaios clínicos comparativa endarterectomia vs. terapia médica para diferentes graus de estenose a 5 anos			
Grau de estenose (%)	Número de pacientes	Redução de risco absoluto (%)	Valor-p
< 30	1746	- 2,2	0,05
30 - 49	1429	3,2	0,6
50 - 69	1549	4,6	0,04
70 - 99	1095	16	<0,001
Oclusão subtotal	262	-1,7	0,9

#### B - Pacientes Assintomáticos

Um dos primeiros ensaios clínicos randomizados, *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS), 1995 [58], comparou a endarterectomia com o tratamento médico em 1662 pacientes assintomáticos com estenose da artéria carotídea superior a 60%. Os seus resultados demonstraram que, num período de 5 anos, o risco agregado de AVC ipsilateral e qualquer

AVC perioperatório e morte estimado é de 5,1% nos pacientes cirúrgicos e 11,0% nos pacientes tratados com terapia médica apenas, resultando numa redução do risco agregado de 53%.

O *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST), 2004 [59], um ensaio clínico europeu de maiores dimensões, no qual 3120 pacientes assintomáticos foram distribuídos aleatoriamente para serem sujeitos a endarterectomia imediata ou intervenção cirúrgica diferida, obteve resultados semelhantes, apesar das diferenças na metodologia. O risco cumulativo a 5 anos do tratamento cirúrgico vs. médico foi de 6% vs. 12% para qualquer AVC, 4% vs. 6% para AVC's fatais e incapacitantes e 2% vs 4% para AVC's fatais apenas, respectivamente.

Uma meta-análise dos ensaios clínicos randomizados completados concluiu que, apesar da taxa de morte ou AVC perioperatório de cerca de 3%, a endarterectomia reduz o risco de AVC ipsilateral e de qualquer AVC em aproximadamente 30% no espaço de 3 anos em pacientes assintomáticos com estenose carotídea. Contudo, a redução do risco absoluto é baixa, aproximadamente 1% por ano nos primeiros anos de seguimento, embora possa ser maior com um prazo de seguimento mais longo. Analisando diferentes subgrupos, a endarterectomia demonstrou ter um maior benefício em homens e em idades mais jovens, apesar dos dados relativamente à idade serem inconclusivos. Além disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre o efeito do tratamento nos diferentes graus de estenose, embora os dados disponíveis fossem insuficientes [60].

## **ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA**

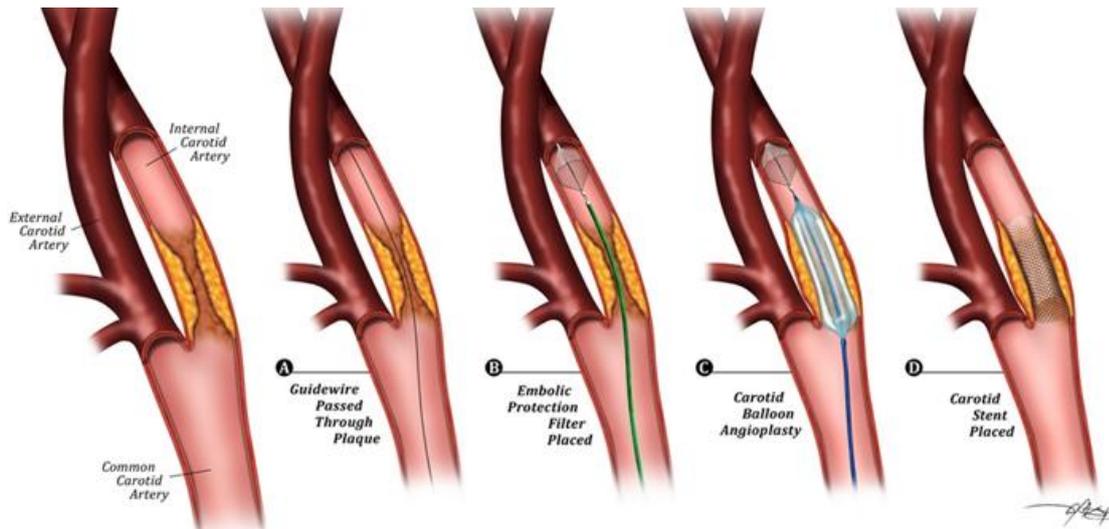
A primeira angioplastia carotídea no tratamento da estenose aterosclerótica foi realizada em 1980, por Mathias K.. Contudo, a angioplastia por balão foi raramente utilizada antes dos anos 90, pois os resultados demonstravam uma fraca patência da artéria carótida a longo prazo e uma elevada taxa perioperatória de embolização de “debris”, resultando em défices

neuroológicos. No final dos anos 90, a introdução de um *stent* intraluminal pós-dilatação da artéria, assim como a utilização de outras inovações tecnológicas, como os dispositivos de protecção cerebral, tendentes basicamente a evitar a embolização distal, permitiu uma diminuição na taxa de complicações. Assim, a angioplastia emergiu como um procedimento de revascularização alternativo à endarterectomia, para pacientes considerados com elevado risco cirúrgico devido a comorbilidades médicas ou características anatómicas de alto risco [88].

Como principais vantagens, a ACS apresenta-se como um procedimento mais rápido e menos invasivo que a endarterectomia, podendo ser realizado sob sedação e, por isso, ser possível controlar o estado neurológico do paciente sem recorrer a técnicas de monitorização cerebral. Contudo, contrariamente a muitas intervenções endovasculares arteriais periféricas, a ACS constitui um procedimento muito exigente tecnicamente e, portanto, uma fraca competência dos intervencionistas pode resultar em complicações devastadoras, como o AVC e a morte [47].

#### Procedimento técnico de intervenção

A técnica da ACS é conceptualmente semelhante à angioplastia com *stent* noutras áreas da rede vascular. Apesar de existirem variações em alguns passos, dependendo da anatomia do paciente e da preferência do cirurgião, o procedimento padrão encontra-se ilustrado na fig. 4.



**Figura 4:** Etapas fundamentais da angioplastia carotídea com stent.

(Fonte: <http://emedicine.medscape.com/>)

O paciente é colocado em posição supina e insere-se uma bainha diagnóstica 5F ou 6F na artéria femoral comum. Seguidamente, através da técnica Seldinger, obtém-se um aortograma diagnóstico. A artéria carótida ser tratada é seleccionada utilizando um cateter diagnóstico 5F e injecta-se contraste para se visualizar a anatomia arterial. Caso não tenham sido estudadas pré-operatoriamente, é importante avaliar as artérias carótida contralateral e vertebrais, assim como o tronco basilar e a circulação intracraniana. Depois, com a ponta do cateter diagnóstico ainda na artéria carótida comum, coloca-se um fio-guia rígido de 0,035 polegadas na artéria carótida interna ipsilateral.

É administrado, rotineiramente, bivalirudina intra-venosa (0,75 mg/kg), continuando com uma taxa de infusão de 2,5 mg/kg por hora. De seguida, o cateter diagnóstico é retirado e uma bainha guia 6F é progredida até à artéria carótida comum por cima do fio-guia rígido, tendo o cuidado para a bainha não avançar para além da placa oclusiva. Retira-se o fio rígido e coloca-se um sistema de protecção cerebral.

Os sistemas de protecção cerebral foram desenvolvidos para prevenir a embolização de fragmentos de placa durante a angioplastia com *stent*. Num levantamento dos resultados dos maiores centros de intervenção, concluiu-se que a taxa de AVC e morte relacionada com o

procedimento é de 2,23% com a utilização dos dispositivos de protecção, enquanto, sem a sua utilização, sobe para os 5,29% [89]. Contudo, é possível argumentar que estes sistemas podem causar complicações adicionais em alguns pacientes e que aumentam o custo do procedimento [90].

Antes da colocação do *stent*, pode ser necessário uma pré-dilatação com um balão de 4 mm para ser possível a passagem do cateter que posiciona o *stent*. Após este ser implantado ao longo da placa estenosante, realiza-se, usualmente, uma pós-dilatação com um balão com 5,5 cm ou menos. Finalmente, o sistema de protecção cerebral é removido, assim como a bainha da artéria femoral, e o local da punção é encerrado com um dispositivo de oclusão vascular ou com compressão manual. Durante o procedimento, a função neurológica é monitorizada cuidadosamente, avaliando-se o nível de consciência, linguagem e função motora do paciente [47].

#### Acompanhamento perioperatório

Assim como na endarterectomia, é necessário realizar uma avaliação pré-operatória completa, na qual se deve ter especial atenção na identificação das contra-indicações para revascularização intravascular, como a insuficiência renal.

É recomendado que os pacientes estejam sob terapia antiplaquetar dupla com clopidogrel e aspirina, pois desse modo o risco de eventos isquémicos é menor [91]. Não se verificou um maior risco de reacções adversas nos pacientes que tomam esta terapia por mais de um mês após o procedimento endovascular, corroborando, assim, a segurança deste tratamento médico como adjuvante da angioplastia [92].

Além disso, pode ser necessário terapia anti-hipertensiva para controlar a pressão arterial, de modo a diminuir a taxa de complicações.

Visto que uma das preocupações associadas à ACS consiste na sua durabilidade anatómica (vd. secção “Apresentação e discussão de resultados”), é necessário realizar um *follow-up* imagiológico após o procedimento. Os ensaios clínicos mais recentes realizam ultrassonografia carotídea um, seis e 12 meses e, depois, anualmente, nos pacientes sujeitos a esta intervenção endovascular [93].

### Complicações

Apesar da ACS, potencialmente, diminuir os riscos associados a uma cirurgia sob anestesia geral, como enfarte do miocárdio e tromboembolismo venoso, e evitar uma incisão no pescoço, afastando, assim, o risco de lesão de nervos cranianos, este procedimento apresenta algumas desvantagens. Estas incluem deslocação de fragmentos aterotrombóticos e embolização para o cérebro ou olho, posterior embolização devido à formação de trombos na placa danificada, dissecação arterial, bradicardia e hipotensão resultantes da estimulação do seio carotídeo. Também podem ocorrer complicações locais no sítio de acesso, como hematoma e pseudoaneurisma. Raramente, aquando da implantação do *stent*, este pode erosionar a parede arterial ou fracturar placas calcificadas. A longo prazo, a reestenose parece ser mais comum após a angioplastia, comparando com a endarterectomia [94].

Estas complicações foram objecto de estudo de diferentes ensaios clínicos que compararam a abordagem convencional com a terapia endovascular na profilaxia do AVC. Os resultados destes ensaios serão apresentados e discutidos seguidamente.

## **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS**

A ACS emergiu como uma potencial alternativa à endarterectomia no tratamento da estenose carotídea. Apesar de ser uma técnica menos invasiva, não era claro se a ACS conferiria a mesma eficácia e perfil de segurança que a endarterectomia, tendo, por isso, sido realizados vários ensaios clínicos.

### Endarterectomia vs. Angioplastia na estenose carotídea sintomática

#### A – Morte e AVC perioperatórios

O AVC e morte constituem os acontecimentos perioperatórios mais temidos das técnicas de revascularização carotídea. Estas complicações foram analisadas em cinco grandes ensaios clínicos randomizados em pacientes sintomáticos.

O *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Study* (CAVATAS), 2001, foi o primeiro ensaio randomizado que comparou os riscos e benefícios da angioplastia, com ou sem *stent*, em relação à cirurgia convencional. Nele participaram 504 pacientes com estenose carotídea (mais de 90 % sintomáticos), sendo que, no ramo tratado com a abordagem endovascular, procedeu-se à implantação de um *stent* em 26%. O risco perioperatório de AVC com persistência da sintomatologia superior a 7 dias ou de morte foi idêntico em ambas as abordagens terapêuticas, ocorrendo em 10% dos pacientes [95].

No entanto, ensaios mais recentes demonstraram resultados contraditórios. O *Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis* (EVA-3S), 2006, foi desenhado para avaliar a não-inferioridade da ACS em relação à endarterectomia [90]. A população era constituída por 527 indivíduos com estenose carotídea sintomática igual ou superior a 60%, tendo sido excluídos pacientes de alto risco com comorbidades médicas significativas. A incidência, a 30 dias, de qualquer AVC ou morte foi superior no grupo de

pacientes submetido a angioplastia com *stent* (9,6% vs. 3,4%), assim como foi superior a taxa de AVC's incapacitantes ou morte neste procedimento (3,4% vs. 1,5% na endarterectomia). Após esta análise intercalar, o estudo foi terminado prematuramente por razões de segurança. As limitações deste estudo incluem a não utilização de dispositivos de protecção cerebral no seu início e a grande disparidade entre cirurgiões e intervencionistas em relação à sua experiência na realização do procedimento, sendo que os cirurgiões vasculares tinham que ter realizado 25 endarterectomias no ano anterior, enquanto os intervencionistas tinham apenas que ter realizado 12 angioplastias carotídeas com *stent* ou 35 procedimentos com *stent* noutros vasos supra-aórticos, dos quais 5 teriam de ser na carótida.

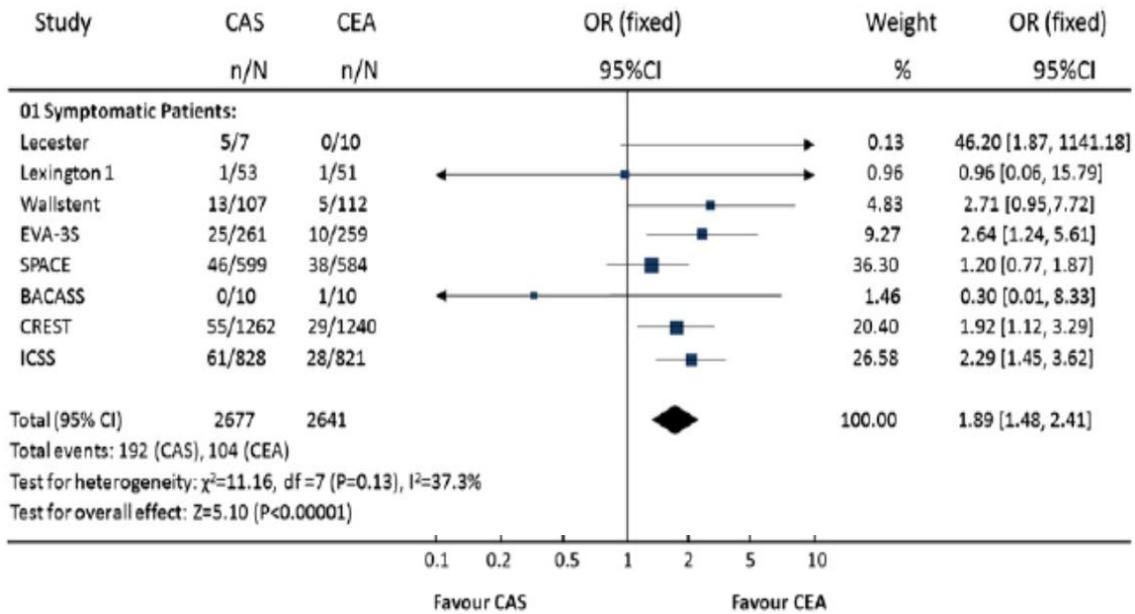
No mesmo ano, realizou-se o *Stent-Protected Angioplasty vs. Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients* (SPACE), também com a finalidade de demonstrar a não inferioridade da ACS relativamente à endarterectomia, em pacientes sintomáticos com estenose carotídea superior a 50%, tendo sido excluídos pacientes de alto risco [96]. Do total de 1183 pacientes, 6,84% dos que foram sujeitos a ACS e 6,34% dos submetidos a endarterectomia faleceram ou sofreram um AVC ipsilateral isquémico, nos primeiros 30 dias. Como era necessário mais de 2500 pacientes para o ensaio ter o poder estatístico e existiam restrições financeiras, o comité de direcção decidiu interromper o estudo. Uma das principais críticas a este estudo consiste na não utilização universal dos dispositivos de protecção cerebral, tendo sido aplicados em apenas 27% dos pacientes. Contudo, neste ensaio não houve diferenças na taxa de AVC ipsilateral isquémico ou morte nos primeiros 30 dias nos dois subgrupos, tendo ocorrido em 7%, tanto nos pacientes nos quais não se aplicou o dispositivo como nos doentes em que se utilizou.

Mais recentemente, em 2010, foram publicados os dados de dois outros ensaios clínicos. O *International Carotid Stenting Study* (ICSS), que compara as duas abordagens em 1713 pacientes sintomáticos com estenose carotídea superior a 50%, reportou os resultados da sua

análise de segurança intercalar aos 120 dias [97]. Nesta observou que o risco de morte, AVC e enfarte do miocárdio era maior no grupo de pacientes sujeitos a ACS (8,5% vs. 5,2% com a endarterectomia). Tal como no EVA-3S, as limitações consistem na não obrigatoriedade da utilização de dispositivos de protecção cerebral e na discrepância relativamente à experiência de cirurgiões e intervencionistas.

O ensaio *Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting* (CREST) comparou a eficácia da endarterectomia com a ACS realizada com dispositivos de protecção cerebral em 2502 pacientes com risco padrão [93]. A população de pacientes era constituída por indivíduos sintomáticos com uma estenose carotídea superior a 50% (1321 pacientes) e por 1181 pacientes assintomáticos com uma estenose superior a 60%. A taxa combinada de morte, AVC e enfarte do miocárdio a 30 dias e de AVC ipsilateral a quatro anos foi idêntica nos dois procedimentos: 7,2% com a ACS e 6,8% com a endarterectomia. No entanto, entre os pacientes sintomáticos, o risco de morte e AVC perioperatório foi maior para a ACS de que com a endarterectomia (6,2% vs. 3,2%). Este ensaio foi, até à data, o mais rigoroso na selecção dos intervencionistas.

Numa revisão sistematizada e meta-análise recente que avaliou 13 ensaios clínicos concluiu que o risco de AVC ou morte nos primeiros 30 dias é maior com a ACS do que com a endarterectomia, especialmente em pacientes sintomáticos (razão de probabilidade = 1,89; 95% IC 1,48-2,41;  $p < 0,01$ ; fig. 5) [98].



**Figura 5:** Incidência de AVC ou morte nos primeiros 30 dias após endarterectomia ou ACS em pacientes sintomáticos. O tamanho do quadrado é proporcional ao peso dos ensaios individualmente. CAS – angioplastia carotídea com stent; CEA – endarterectomia carotídea; OR – razão de probabilidade.

(Fonte: Liu *et. al* [98])

Apesar das diferenças na selecção dos centros e nas técnicas de tratamento entre os ensaios clínicos, estes resultados demonstram, consistentemente, que em média a endarterectomia carotídea é uma opção mais segura.

#### B – Complicações a curto prazo em subgrupos de pacientes

Os ensaios clínicos randomizados recentes que compararam a ACS com a endarterectomia no tratamento da estenose carotídea sintomática não tinham poder estatístico para investigar os riscos nos diferentes subgrupos de pacientes. Por isso, o *Carotid Stenting Trialists' Collaboration* realizou uma meta-análise dos dados individuais dos 3433 pacientes que participaram nos ensaios EVA-3S, SPACE e ICSS [99]. Nos primeiros 120 dias, a taxa de qualquer AVC ou morte foi significativamente mais elevada no grupo da ACS (8,9%) do que na endarterectomia (5,8%; risco relativo 1,53; 95% IC 1,20-1,95;  $p=0,0006$ ). Entre as 16 variáveis predefinidas, apenas a idade modificou significativamente o efeito do tratamento:

nos pacientes com idade inferior a 70 anos, o risco de AVC ou morte, a 120 dias, foi de 5,8% com a ACS e 5,7% com a endarterectomia (risco relativo 1,00; 95% IC 0,68-1,47); em contraste, nos pacientes com idade superior a 70 anos, o risco estimado com a ACS foi o dobro daquele com a endarterectomia (12,0% vs. 5,9%; 95% IC 1,48-2,82; p da interação 0,0053). Com estes dados, é possível interpretar que a ACS em pacientes sintomáticos deve ser evitada em indivíduos idosos (idade superior a 70 anos), mas que poderá ser tão segura como a endarterectomia em pacientes mais novos. Os mecanismos potenciais que justifiquem a discrepância de resultados nos dois grupos etários incluem uma maior incidência de características anatómicas que dificultam a ACS e um maior risco de deslocar um êmbolo durante a cateterização devido a uma maior instabilidade da placa nos pacientes mais idosos [100]. Este facto tem relevância se se pretender reservar a intervenção endovascular para doentes mais idosos com maior risco cirúrgico.

#### C – Isquémia cerebral silenciosa

Na revascularização carotídea, a isquémia cerebral pode ocorrer sem sintomatologia notória, como AVC ou AIT. A ressonância magnética com imagens ponderadas em difusão tem sido utilizada para a detecção da incidência de isquémia cerebral clinicamente silenciosa em ambos os procedimentos de revascularização. Este método de diagnóstico pode tornar-se um marcador substituto da ocorrência de AVC, pois a avaliação dos resultados pode ser realizada sem o conhecimento do procedimento a que o paciente foi sujeito, desaparecendo, deste modo, um possível enviesamento [101].

No ensaio ICSS, um subgrupo constituído por 231 pacientes foi sujeito a uma ressonância magnética com imagens ponderadas em difusão antes e após o tratamento. Os resultados demonstraram que a ocorrência de nova lesão isquémica cerebral silenciosa é mais comum

nos pacientes submetidos a ACS, tendo surgido em 50% no grupo da ACS e 17% no grupo da endarterectomia (razão de probabilidade 5,21; 95% IC 2,78-9,79;  $p < 0,0001$ ) [102].

#### D – Enfarte do miocárdio

Um dos ensaios clínicos que avaliou de forma mais rigorosa a ocorrência de enfarte do miocárdio perioperatório foi o CREST [93], tendo realizado uma análise *post-hoc* para explorar o significado prognóstico desta complicação [103]. Neste ensaio, o enfarte do miocárdio foi definido como um aumento dos níveis da creatina quinase fracção MB ou da troponina duas vezes superior ao limite máximo dos valores normais, conjuntamente com dor torácica ou sintomatologia consistente com isquémia, ou evidência electrocardiográfica de isquémia. Os resultados deste ensaio demonstraram que a incidência de enfarte do miocárdio perioperatório é maior no grupo de pacientes sujeitos a endarterectomia, tendo ocorrido em 28 pacientes sujeitos a cirurgia convencional e a 14 dos submetidos à abordagem endovascular (2,3% vs. 1,1%;  $p=0,03$ ). Apesar da taxa de enfarte do miocárdio ser relativamente baixa nos dois grupos, esta diferença contrabalança a diferença significativa de AVC e morte que favorece a endarterectomia e, por esse motivo, a taxa combinada de morte, AVC e enfarte do miocárdio perioperatória é semelhante nos dois procedimentos. Adicionalmente, 12 pacientes sujeitos a endarterectomia e 8 do grupo da ACS tiveram uma elevação dos biomarcadores apenas.

Comparando com pacientes sem a elevação dos biomarcadores, a mortalidade dos pacientes que tiveram um enfarte do miocárdio perioperatório foi superior ao fim de 4 anos (risco relativo 3,40; 95% IC 1,65-6,92;  $p < 0,001$ ), assim como foi mais provável o falecimento dos pacientes com elevação de biomarcadores apenas (risco relativo 3,57; 95% IC 1,46-8,68;  $p=0,005$ ). Em contraste, demonstrou-se uma fraca associação entre a ocorrência de AVC's ligeiros e mortalidade a longo prazo ( $p=0,34$ ). Contudo, análises à qualidade de vida dos

pacientes sobreviventes um ano após o procedimento indicam que o AVC tem um efeito mais devastador nos diferentes domínios da saúde, comparando com o enfarte do miocárdio.

#### E – Complicações perioperatórias minor

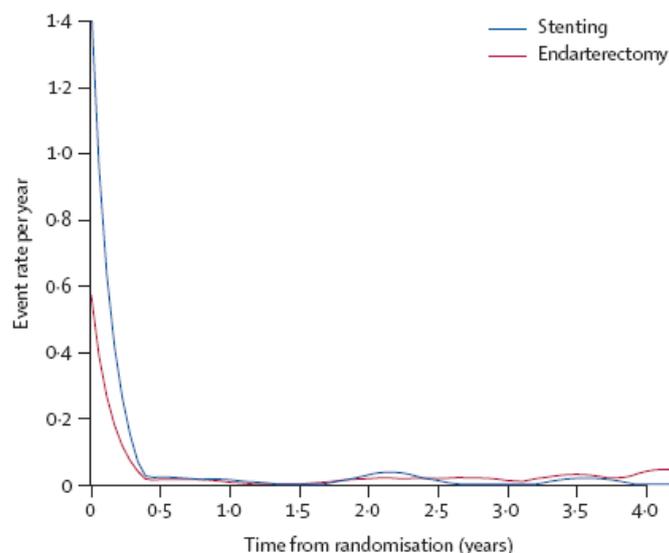
As complicações minor associadas aos procedimentos de revascularização incluem, entre outras, lesão de nervos cranianos, hematoma no local de acesso e bradicardia ou hipotensão. Como é possível supor, a endarterectomia está associada a uma maior taxa de lesão de nervos cranianos, visto que a abordagem endovascular não necessita de uma incisão na região do pescoço. Numa meta-análise recente [98], a taxa de incidência a 30 dias de lesão de nervos cervicais/periféricos tem um risco relativo de 0,06 com a ACS, comparando com a endarterectomia (95% IC 0,03-0,013,  $p < 0,01$ ). A lesão dos nervos pode ocorrer com a ACS nas situações em que existe uma dissecação arterial iatrogénica ou quando um paciente, a quem foi atribuída abordagem endovascular, é dela afastado e é, subsquentemente, referido para a endarterectomia. O hematoma no local de inserção do cateter, também, é menos comum na ACS em relação ao hematoma no pescoço com a endarterectomia, sendo o risco relativo igual a 0,59 (95% IC 0,4-0,86;  $p < 0,01$ ) [98].

Por outro lado, a incidência de bradicardia/hipotensão, nos primeiros 30 dias, é maior com a abordagem endovascular (risco relativo = 12,90; 95% IC 4,63-35,92;  $p < 0,01$ ) [98] devido à estimulação dos barorreceptores, sendo que a maior parte é transitória e não necessita de tratamento prolongado.

#### F – Eficácia a longo prazo: prevenção de AVC e estenose recorrente

O objectivo principal da revascularização consiste na profilaxia secundária do AVC a longo prazo. No subtítulo “Resultados Endarterectomia vs. Profilaxia Médica”, foram analisados os resultados a longo prazo da abordagem convencional, tendo-se demonstrado que este

procedimento é eficaz. Diferentes ensaios clínicos compararam, então, a abordagem endovascular com a endarterectomia. Os resultados a longo prazo do CAVATAS demonstraram que a incidência a 8 anos de AVC ipsilateral (excluindo os perioperatórios) foi de 11,3% com a ACS e 8,6% com a endarterectomia (risco relativo de 1,22; 95% IC 0,59-2,54). Apesar da diferença entre as duas abordagens não ser significativa, o estudo não obteve poder estatístico e os intervalos de confiança foram largos [104]. Os ensaios mais recentes apenas têm dados relativos a um espaço de tempo mais curto. O EVA-3S, com um *follow-up* máximo de 4 anos, obteve um baixo risco de AVC ipsilateral não-perioperatório nas duas abordagens (1,26% na ACS vs. 1,97% na endarterectomia), sendo o risco relativo de 0,75 (95% IC 0,17-3,37) [105]. Os resultados de outros ensaios foram semelhantes: o SPACE, com um *follow-up* de 2 anos teve um risco relativo de 1,17 (95% IC 0,51-2,70) [106] e o CREST, com um *follow-up* máximo de 4 anos, obteve uma incidência de AVC ipsilateral de 2,0% com a ACS e 2,4% com a endarterectomia ( $p=0,85$ ) [93]. Assim, é possível concluir que, após o período perioperatório, o risco de AVC ipsilateral desce rapidamente para valores baixos, sendo o risco a médio prazo semelhante nas duas abordagens (fig. 6).



**Figura 6:** Taxa de perigo de AVC ipsilateral ao longo do tempo com a endarterectomia e ACS.

(Fonte: EVA-3S Trial: results up to 4 years [105])

Uma das preocupações particulares com a ACS consiste na sua durabilidade anatômica, ou seja, na elevada incidência de estenose residual ou recorrente que poderia comprometer a eficácia deste procedimento. Assim, os diferentes ensaios clínicos incluíram um *follow-up* com ultrassonografia, de modo a comparar taxa de reestenose com os dois procedimentos. No ensaio CAVATAS [107], concluiu-se que a reestenose severa ( $\geq 70\%$ ) é cerca de três vezes mais comum com o tratamento endovascular do que após a endarterectomia, sendo a incidência estimada a 5 anos de 30,7% com a abordagem endovascular e 10,5% com a cirúrgica (risco relativo 3,17; 95% IC 1,89-5,32;  $p < 0,0001$ ). Contudo, o *stent* só foi colocado em 22% dos pacientes, sendo nestes menor o risco de reestenose, comparando com os que receberam apenas terapia com angioplastia por balão (risco relativo 0,43; 95% IC 0,19-0,97;  $p = 0,04$ ). O EVA-3S demonstrou, por sua vez, que, a 3 anos, a taxa de reestenose moderada ( $\geq 50\%$ ) é mais elevada após a abordagem endovascular (12,5% com a ACS vs. 5,0% com a endarterectomia;  $p = 0,02$ ), mas que, em relação à reestenose severa ( $\geq 70\%$ ), não existem diferenças significativas entre os dois grupos, sendo em ambos baixa (3,3% com a ACS e 2,8% com a endarterectomia) [108]. Com o ensaio SPACE, a estenose recorrente superior a 70% foi significativamente mais comum após a ACS do que com a endarterectomia (10,7% vs. 4,6%, respectivamente;  $p = 0,0009$ ) [106].

Apesar dos ensaios demonstrarem que a taxa de reestenose é mais elevada após a abordagem endovascular, é preciso ter em consideração que estudos evidenciam que existe uma sobrestimação do grau de estenose nos pacientes com *stent*, quando se utilizam os critérios tradicionais da ultrassonografia triplex [109]. Além disso, a observação de que apenas poucos casos de reestenose conduziram a sintomas clínicos pode ser uma pista para que a estenose recorrente a curto prazo tenha menor risco de acidentes cerebrovasculares que a estenose aterosclerótica original, pois a reestenose precoce tipicamente é consequência da hiperplasia da íntima, enquanto a reestenose tardia está associada a aterosclerose progressiva [106].

Serão, assim, necessários dados com um *follow-up* mais longo para avaliar de forma mais rigorosa as taxas de reestenose e determinar a sua relação com a recorrência de AVC.

#### Endarterectomia vs. Angioplastia na estenose carotídea assintomática

Actualmente, existem poucos dados que compararam a intervenção endovascular e a convencional em pacientes assintomáticos. Como referido anteriormente, o CREST é um ensaio clínico que incluía 1181 indivíduos assintomáticos com estenose superior a 60% [93]. Os resultados neste subgrupo de pacientes demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa na taxa combinada de morte, AVC e enfarte do miocárdio a 30 dias e de AVC ipsilateral a quatro anos, sendo 3,5% com a ACS e 3,6% com a endarterectomia (risco relativo 1,02; 95% IC 0,55-1,86). Além disso, o risco perioperatório de AVC ou morte não diferiu significativamente entre as duas opções terapêuticas (2,5% com ACS e 1,4% com a endarterectomia), embora o risco relativo para este resultado (1,88; 95% IC 0,79-4,42) fosse quase idêntico ao risco relativo no subgrupo de paciente sintomáticos (1,89; 95% IC 1,11-3,21).

Actualmente, existem dois ensaios clínicos a decorrer com o objectivo de comparar as duas abordagens em pacientes assintomáticos: o *Asymptomatic Carotid Trial* e o *Asymptomatic Carotid Surgery Trial 2*. Contudo, ainda não foram reportados dados obtidos nestes ensaios. Assim, será necessário aguardar para ser possível obter conclusões mais exactas em relação ao tratamento da estenose carotídea em pacientes assintomáticos.

#### Endarterectomia vs. Angioplastia em pacientes de elevado risco cirúrgico

O único ensaio clínico randomizado que comparou as duas abordagens onde participaram especificamente pacientes com elevado risco cirúrgico foi o *The stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy* (SAPPHIRE), 2004 [110]. Nele

participaram 334 pacientes sintomáticos com estenose superior a 50% e assintomáticos com estenose superior a 80% e com, pelo menos, uma condição que potencialmente aumentava o risco da endarterectomia. Os critérios de alto risco para a endarterectomia são: (1) doença cardíaca significativa (insuficiência cardíaca congestiva, prova de esforço positiva ou necessidade de cirurgia cardíaca aberta); (2) doença pulmonar grave; (3) oclusão carotídea contralateral; (4) paralisia do nervo recorrente laríngeo contralateral; (5) cirurgia radical ao pescoço prévia ou radioterapia ao pescoço; (6) estenose recorrente após endarterectomia e (7) idade superior a 80 anos.

Apesar do ensaio ter sido terminado prematuramente, devido ao recrutamento lento dos pacientes, conseguiu demonstrar que a ACS com a utilização de dispositivos de protecção cerebral não é inferior à endarterectomia em pacientes com elevado risco cirúrgico. A incidência cumulativa de AVC, enfarte do miocárdio e morte nos primeiros 31 dias e de AVC ipsilateral ou morte entre 31 dias e um ano foi de 12,2% com a ACS e 20,1% com a endarterectomia (valor-p para não inferioridade = 0,004; valor-p para superioridade = 0,053). Apesar da diferença nos resultados obtidos com as duas abordagens ser especialmente devido à maior incidência de enfarte do miocárdio após a endarterectomia (7,5% vs. 3,0% com a ACS), uma análise dos resultados que exclui o esta complicação confere a não inferioridade da ACS. É de notar que, neste ensaio, o enfarte do miocárdio foi definido como níveis de creatina quinase duas vezes superior ao limite máximo normal com fracção MB positiva, o que explica os resultados mais elevados, visto não ser necessário os pacientes apresentarem sintomatologia. A três anos, a taxa combinada das complicações major não diferiu significativamente entre as duas opções terapêuticas (24,6% com ACS vs. 30,3% com a endarterectomia) [111]. Analisando apenas os pacientes sintomáticos, a incidência combinada, a um ano, das reacções adversas major foi semelhante, ocorrendo em 16,8% com a ACS e 16,5% com a endarterectomia ( $p=0,95$ ).

Foi, em parte, com base nos resultados obtidos com o ensaio clínico SAPHIRE que a *US Food and Drug Administration* aprovou, em 2004, a utilização da angioplastia com stent, utilizando dispositivos de protecção cerebral, como tratamento alternativo à endarterectomia em pacientes de alto risco cirúrgico. Contudo, é preciso notar que a maior parte dos pacientes que participou neste ensaio eram assintomáticos e que o benefício da revascularização em pacientes com estenose carotídea sem sintomatologia e com co-morbilidades que diminuem a esperança média de vida é, pelo menos, incerto. O risco de AVC nestes pacientes é relativamente baixo, embora tenham um risco particularmente elevado de eventos cardíacos e, por isso, a componente mais importante no controle da estenose carotídea assintomática para pacientes de alto risco cirúrgico consiste na optimização da profilaxia médica [112].

#### Relação custo benefício

O custo das diferentes opções terapêuticas tem-se tornado, cada vez mais, um parâmetro decisivo na escolha da terapia a utilizar nas diferentes áreas da medicina.

Numa análise retrospectiva recente [113], o custo hospitalar médio com a ACS foi de  $\$9426 \pm \$5776$  ( $7495\text{€} \pm 4593\text{€}$ ), enquanto com a endarterectomia foi de  $\$6734 \pm \$3935$  ( $5355\text{€} \pm 3129\text{€}$ ) ( $p < 0,0001$ ), ou seja, a abordagem endovascular tem um custo 40% superior. Os custos mais elevados foram observados consistentemente nos subgrupos de pacientes sintomáticos, assintomáticos, electivos e urgentes, tendo sido devido, principalmente, ao acréscimo de custos de fornecedores com a terapia endovascular. Além disso, nesta análise, a taxa combinada, a 30 dias, de AVC, morte e enfarte do miocárdio foi superior com a ACS (3,8% vs. 2,3% com a endarterectomia;  $p=0,5$ ) e o tempo de hospitalização médio não diferiu entre os dois procedimentos (2,1 dias nos dois grupos;  $p=0,9$ ). Deste modo, percebe-se que, actualmente, a ACS não constitui um tratamento com uma relação custo benefício eficaz.

Em pacientes com elevado risco cirúrgico, no qual o ano de vida ajustado pela qualidade (*Quality-adjusted life year* - QALY) com a ACS foi mais elevado do que com a endarterectomia (0,753 vs. 0,701, respectivamente), o custo médio por QALY ganho foi de \$16223 (12900€) com a ACS e de \$12745 (10134€) com a abordagem convencional. Assim, o benefício marginal clínico da ACS poderá ser contrabalançado pelos custos mais elevados da terapia endovascular [114].

## **CONCLUSÃO**

A cirurgia de revascularização demonstrou globalmente ser benéfica na prevenção de AVC e morte em pacientes com estenose carotídea sintomática superior a 50% e, apesar das controvérsias, em pacientes assintomáticos seleccionados com obstrução do lúmen superior a 70%.

Os ensaios clínicos randomizados demonstraram, consistentemente, que, em pacientes com estenose carotídea sintomática, a ACS está associada a uma maior taxa de AVC e morte perioperatórios, sendo o risco mais elevado nos indivíduos com idade superior a 70 anos. Após o período pós-operatório, o risco de AVC ipsilateral decaiu para valores baixos, sendo semelhante nas duas abordagens. Apesar da taxa de enfarte do miocárdio ser relativamente baixa com as duas terapias, a endarterectomia apresenta um risco maior, assim como está associada a uma maior taxa de lesão de nervos cranianos e de hematoma no local de acesso, enquanto a bradicardia ou hipotensão são mais frequentes com a ACS. Embora a terapia endovascular esteja associada a um aumento da taxa de reestenose, os dados a médio prazo indicam que não existe tradução clínica desta complicação, sendo necessários estudos com um *follow-up* mais longo.

Relativamente aos pacientes assintomáticos, os poucos dados disponíveis mostram que o risco combinado de AVC, enfarte do miocárdio e morte não difere significativamente com as duas abordagens. Contudo, neste subgrupo de pacientes aguarda-se os resultados de dois ensaios clínicos, sendo, por isso, prematuro obter conclusões.

Os pacientes com elevado risco cirúrgico foi o subgrupo analisado no qual a ACS obteve resultados mais encorajadores, tendo conseguido demonstrar a sua não inferioridade relativamente à endarterectomia. Contudo, é necessário ter em atenção que muitos pacientes eram assintomáticos e que, nestes, é aconselhável apenas otimizar a terapia médica. Além disso, nos pacientes com elevado risco cirúrgico o benefício marginal clínico da ACS poderá

ser contrabalançado pelos custos mais elevados deste procedimento. É preciso, também, salientar que, na prática clínica, grande parte dos pacientes com elevado risco cirúrgico são idosos e, por isso, a ACS está associada a uma maior taxa de complicações.

Deste modo, a evidência actual parece indicar que a angioplastia carotídea com *stent* ainda não constitui uma “alternativa” sustentável, devendo apenas ser oferecida a pacientes sintomáticos que apresentem factores que sugiram um risco inaceitável para a realização de endarterectomia. Contudo, com uma melhoria da técnica da intervenção, da experiência do intervencionista e da selecção de pacientes, assim como com uma redução dos custos associados, a abordagem endovascular pode tornar-se, no futuro, equivalente à endarterectomia na profilaxia do AVC, pelo menos em alguns subgrupos de pacientes.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Doutor Carlos Manuel Costa Almeida pela sua constante disponibilidade em me receber e auxiliar durante a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Richard Drake, W.V., Adam Mitchell, *Gray's Anatomy for Students*. 1 ed. 2004: Churchill Livingstone.
2. Chatzikonstantinou, A., et al., *Asymptomatic and symptomatic carotid stenosis: an obsolete classification?* Stroke Res Treat, 2012. **2012**: p. 340798.
3. Caro, C.G., *Discovery of the role of wall shear in atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(2): p. 158-61.
4. Dhawan, S.S., et al., *Shear stress and plaque development*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010. **8**(4): p. 545-56.
5. Davies, P.F., *Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2009. **6**(1): p. 16-26.
6. Kolodgie, F.D., et al., *Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma*. N Engl J Med, 2003. **349**(24): p. 2316-25.
7. Derdeyn, C.P., *Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease*. Neuroimaging Clin N Am, 2007. **17**(3): p. 303-11, vii-viii.
8. Donnan, G.A., et al., *Stroke*. Lancet, 2008. **371**(9624): p. 1612-23.
9. Roger, V.L., et al., *Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2012. **125**(1): p. 188-97.
10. Seshadri, S., et al., *The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study*. Stroke, 2006. **37**(2): p. 345-50.
11. Woo, D., et al., *Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study*. Stroke, 1999. **30**(12): p. 2517-22.
12. *Prevalence and most common causes of disability among adults--United States, 2005*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009. **58**(16): p. 421-6.
13. Fine-Edelstein, J.S., et al., *Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study*. Neurology, 1994. **44**(6): p. 1046-50.
14. Lisabeth, L.D., et al., *Stroke risk after transient ischemic attack in a population-based setting*. Stroke, 2004. **35**(8): p. 1842-6.
15. O'Leary, D.H., et al., *Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group*. Stroke, 1992. **23**(12): p. 1752-60.
16. Mathiesen, E.B., O. Joakimsen, and K.H. Bonna, *Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study*. Cerebrovasc Dis, 2001. **12**(1): p. 44-51.
17. de Weerd, M., et al., *Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis*. Stroke, 2010. **41**(6): p. 1294-7.
18. Kweon, S.S., et al., *Effects of Cumulative Smoking Exposure and Duration of Smoking Cessation on Carotid Artery Structure*. Circ J, 2012.
19. Djousse, L., et al., *Influence of apolipoprotein E, smoking, and alcohol intake on carotid atherosclerosis: National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*. Stroke, 2002. **33**(5): p. 1357-61.
20. Sacco, R.L., et al., *Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population. The Northern Manhattan Stroke Study*. Stroke, 1997. **28**(5): p. 929-35.
21. Baldassarre, D., et al., *Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 1991-8.

22. Demirovic, J., et al., *Alcohol consumption and ultrasonographically assessed carotid artery wall thickness and distensibility. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.* *Circulation*, 1993. **88**(6): p. 2787-93.
23. Rantakomi, S.H., et al., *Binge drinking and the progression of atherosclerosis in middle-aged men: an 11-year follow-up.* *Atherosclerosis*, 2009. **205**(1): p. 266-71.
24. Gardener, H., et al., *Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS).* *BMC Cardiovasc Disord*, 2009. **9**: p. 55.
25. Sander, D. and J. Klingelhofer, *Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis.* *Neurology*, 1996. **47**(2): p. 500-7.
26. Bonora, E., et al., *Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study.* *Diabetologia*, 2000. **43**(2): p. 156-64.
27. Jorgensen, L., et al., *Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromso study.* *Circulation*, 2004. **110**(4): p. 466-70.
28. Recio-Rodriguez, J.I., et al., *Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive.* *BMC Cardiovasc Disord*, 2012. **12**: p. 3.
29. Courtney M. Townsend, R.D.B., B. Mark Evers, Kenneth L. Mattox, *Sabiston Textbook of Surgery - The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 18th ed.* 18 ed: Saunders.
30. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.* *Stroke*, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
31. Albers, G.W., et al., *Transient ischemic attack--proposal for a new definition.* *N Engl J Med*, 2002. **347**(21): p. 1713-6.
32. Joakimsen, O., et al., *Prediction of mortality by ultrasound screening of a general population for carotid stenosis: the Tromso Study.* *Stroke*, 2000. **31**(8): p. 1871-6.
33. *MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group.* *Lancet*, 1991. **337**(8752): p. 1235-43.
34. Hirt, L.S., *Progression Rate and Ipsilateral Neurological Events in Asymptomatic Carotid Stenosis.* *Stroke*, 2011.
35. Ballotta, E., G. Da Giau, and L. Renon, *Carotid plaque gross morphology and clinical presentation: a prospective study of 457 carotid artery specimens.* *J Surg Res*, 2000. **89**(1): p. 78-84.
36. *Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators.* *Stroke*, 1991. **22**(6): p. 816-7.
37. Young, B., et al., *An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. ACAS Investigators. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study.* *Stroke*, 1996. **27**(12): p. 2216-24.
38. Inzitari, D., et al., *The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.* *N Engl J Med*, 2000. **342**(23): p. 1693-700.

39. Gaitini, D. and M. Soudack, *Diagnosing carotid stenosis by Doppler sonography: state of the art*. J Ultrasound Med, 2005. **24**(8): p. 1127-36.
40. Mintz, B.L. and R.W. Hobson, 2nd, *Diagnosis and treatment of carotid artery stenosis*. J Am Osteopath Assoc, 2000. **100**(11 Suppl): p. S22-6.
41. Goldstein, L.B., et al., *Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. Stroke, 2006. **37**(6): p. 1583-633.
42. Ratchford, E.V., et al., *Carotid bruit for detection of hemodynamically significant carotid stenosis: the Northern Manhattan Study*. Neurol Res, 2009. **31**(7): p. 748-52.
43. Ascher, E., et al., *Routine preoperative carotid duplex scanning in patients undergoing open heart surgery: is it worthwhile?* Ann Vasc Surg, 2001. **15**(6): p. 669-78.
44. Grant, E.G., et al., *Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference*. Radiology, 2003. **229**(2): p. 340-6.
45. Furst, G., et al., *Reliability and validity of noninvasive imaging of internal carotid artery pseudo-occlusion*. Stroke, 1999. **30**(7): p. 1444-9.
46. Wardlaw, J.M., et al., *Accurate, practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK*. Health Technol Assess, 2006. **10**(30): p. iii-iv, ix-x, 1-182.
47. F. Charles Brunicaudi; Dana K. Anderson, T.R.B.D.L.D.J.G.H.J.B.M.R.E.P., *Schwartz's Principle of Surgery, Ninth Edition*. 2010: McGraw-Hill's.
48. de Korte, C.L., H.H. Hansen, and A.F. van der Steen, *Vascular ultrasound for atherosclerosis imaging*. Interface Focus, 2011. **1**(4): p. 565-75.
49. Clark, D.J., et al., *Safety and utility of intravascular ultrasound-guided carotid artery stenting*. Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **63**(3): p. 355-62.
50. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
51. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. CAPRIE Steering Committee. Lancet, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
52. Halkes, P.H., et al., *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **367**(9523): p. 1665-73.
53. Sacco, R.L., et al., *Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke*. N Engl J Med, 2008. **359**(12): p. 1238-51.
54. Diener, H.C., et al., *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9431): p. 331-7.
55. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events*. N Engl J Med, 2006. **354**(16): p. 1706-17.
56. Sillesen, H., et al., *Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial*. Stroke, 2008. **39**(12): p. 3297-302.

57. Rothwell, P.M., et al., *Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis*. Lancet, 2003. **361**(9352): p. 107-16.
58. *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*. JAMA, 1995. **273**(18): p. 1421-8.
59. Halliday, A., et al., *Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **363**(9420): p. 1491-502.
60. Chambers, B.R. and G.A. Donnan, *Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(4): p. CD001923.
61. Wylie, E.J., M.F. Hein, and J.E. Adams, *Intracranial Hemorrhage Following Surgical Revascularization for Treatment of Acute Strokes*. J Neurosurg, 1964. **21**: p. 212-5.
62. Bruls, S., H. Van Damme, and J.O. Defraigne, *Timing of carotid endarterectomy: a comprehensive review*. Acta Chir Belg, 2012. **112**(1): p. 3-7.
63. Rockman, C.B., et al., *Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes*. J Vasc Surg, 2006. **44**(3): p. 480-7.
64. Topakian, R., et al., *Timing of stenting of symptomatic carotid stenosis is predictive of 30-day outcome*. Eur J Neurol, 2007. **14**(6): p. 672-8.
65. Findlay, J.M., et al., *Carotid endarterectomy: a review*. Can J Neurol Sci, 2004. **31**(1): p. 22-36.
66. Schechter, M.A., C.K. Shortell, and J.E. Scarborough, *Regional versus general anesthesia for carotid endarterectomy: The American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program perspective*. Surgery, 2012.
67. Rerkasem, K. and P.M. Rothwell, *Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting)*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD000190.
68. Rerkasem, K. and P.M. Rothwell, *Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD000160.
69. Crawford, R.S., et al., *Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy*. J Vasc Surg, 2007. **46**(1): p. 41-8.
70. Taylor, D.W., et al., *Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators*. Lancet, 1999. **353**(9171): p. 2179-84.
71. Sairanen, T., et al., *Medical treatment of carotid endarterectomy patients requires attention*. Neurol Res, 2012. **34**(6): p. 595-600.
72. McGirt, M.J., et al., *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy*. J Vasc Surg, 2005. **42**(5): p. 829-36; discussion 836-7.
73. Riles, T.S., et al., *The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy*. J Vasc Surg, 1994. **19**(2): p. 206-14; discussion 215-6.
74. Halm, E.A., et al., *Risk factors for perioperative death and stroke after carotid endarterectomy: results of the new york carotid artery surgery study*. Stroke, 2009. **40**(1): p. 221-9.
75. Lieb, M., U. Shah, and G.L. Hines, *Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid intervention: a review*. Cardiol Rev, 2012. **20**(2): p. 84-9.
76. Hayashi, K., et al., *Incidence and clinical feature of symptomatic cerebral hyperperfusion syndrome following vascular reconstruction*. World Neurosurg, 2011.
77. Sajid, M.S., et al., *Literature review of cranial nerve injuries during carotid endarterectomy*. Acta Chir Belg, 2007. **107**(1): p. 25-8.

78. Cunningham, E.J., et al., *Risk of persistent cranial nerve injury after carotid endarterectomy*. J Neurosurg, 2004. **101**(3): p. 445-8.
79. Stoneham, M.D. and J.P. Thompson, *Arterial pressure management and carotid endarterectomy*. Br J Anaesth, 2009. **102**(4): p. 442-52.
80. Wong, J.H., J.M. Findlay, and M.E. Suarez-Almazor, *Hemodynamic instability after carotid endarterectomy: risk factors and associations with operative complications*. Neurosurgery, 1997. **41**(1): p. 35-41; discussion 41-3.
81. *Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)*. Lancet, 1998. **351**(9113): p. 1379-87.
82. Ren, S., et al., *Long-term outcomes of synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting versus solely carotid endarterectomy*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **18**(3): p. 228-35.
83. Oldag, A., et al., *Risk of wound hematoma at carotid endarterectomy under dual antiplatelet therapy*. Langenbecks Arch Surg, 2012.
84. Oldham, J. and S. Saha, *Carotid endarterectomy: outcome of "old-fashioned" approach*. Int Surg, 2011. **96**(1): p. 60-3.
85. Rothwell, P.M., S.A. Gutnikov, and C.P. Warlow, *Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial*. Stroke, 2003. **34**(2): p. 514-23.
86. Barnett, H.J., et al., *Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*. N Engl J Med, 1998. **339**(20): p. 1415-25.
87. Mayberg, M.R., et al., *Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group*. JAMA, 1991. **266**(23): p. 3289-94.
88. Erickson, K.M. and D.J. Cole, *Carotid artery disease: stenting vs endarterectomy*. Br J Anaesth, 2010. **105** Suppl 1: p. i34-49.
89. Wholey, M.H. and N. Al-Mubarek, *Updated review of the global carotid artery stent registry*. Catheter Cardiovasc Interv, 2003. **60**(2): p. 259-66.
90. Mas, J.L., et al., *Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis*. N Engl J Med, 2006. **355**(16): p. 1660-71.
91. Bhatt, D.L., et al., *Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting*. J Invasive Cardiol, 2001. **13**(12): p. 767-71.
92. Hassan, A.E., et al., *Low Risk of Intracranial and Systemic Hemorrhages in Patients on Dual Antiplatelet Treatment Beyond 1 Month Following Neuroendovascular Angioplasty and/or Stent Placement*. Journal of Neuroimaging, 2012. **22**(1): p. 67-73.
93. Brott, T.G., et al., *Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis*. N Engl J Med, 2010. **363**(1): p. 11-23.
94. Lovrencic-Huzjan, A., T. Rundek, and M. Katsnelson, *Recommendations for management of patients with carotid stenosis*. Stroke Res Treat, 2012. **2012**: p. 175869.
95. *Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial*. Lancet, 2001. **357**(9270): p. 1729-37.
96. Ringleb, P.A., et al., *30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial*. Lancet, 2006. **368**(9543): p. 1239-47.
97. Ederle, J., et al., *Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial*. Lancet, 2010. **375**(9719): p. 985-97.

98. Liu, Z.J., et al., *Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis*. *Ann Vasc Surg*, 2012. **26**(4): p. 576-90.
99. Bonati, L.H., et al., *Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data*. *Lancet*, 2010. **376**(9746): p. 1062-73.
100. Lam, R.C., et al., *The impact of increasing age on anatomic factors affecting carotid angioplasty and stenting*. *J Vasc Surg*, 2007. **45**(5): p. 875-80.
101. Schnaudigel, S., et al., *New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature*. *Stroke*, 2008. **39**(6): p. 1911-9.
102. Bonati, L.H., et al., *New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS)*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(4): p. 353-62.
103. Blackshear, J.L., et al., *Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial*. *Circulation*, 2011. **123**(22): p. 2571-8.
104. Ederle, J., et al., *Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(10): p. 898-907.
105. Mas, J.L., et al., *Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(10): p. 885-92.
106. Eckstein, H.H., et al., *Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(10): p. 893-902.
107. Bonati, L.H., et al., *Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(10): p. 908-17.
108. Arquizan, C., et al., *Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: the EVA-3S study*. *Stroke*, 2011. **42**(4): p. 1015-20.
109. Lal, B.K., et al., *Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery*. *J Vasc Surg*, 2008. **47**(1): p. 63-73.
110. Yadav, J.S., et al., *Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(15): p. 1493-501.
111. Gurm, H.S., et al., *Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(15): p. 1572-9.
112. Touze, E., *Natural history of asymptomatic carotid artery stenosis*. *Rev Neurol (Paris)*, 2008. **164**(10): p. 793-800.
113. Sternbergh, W.C., 3rd, et al., *Carotid endarterectomy is more cost-effective than carotid artery stenting*. *J Vasc Surg*, 2012. **55**(6): p. 1623-8.
114. Maud, A., et al., *Cost-effectiveness analysis of protected carotid artery stent placement versus endarterectomy in high-risk patients*. *J Endovasc Ther*, 2010. **17**(2): p. 224-9.