# CELSO RICARDO BREGALDA NEVES

# Resultados em longo prazo do tratamento de pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Dr. Ivan Benaduce Casella

SÃO PAULO 2017

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Neves, Celso Ricardo Bregalda

Resultados em longo prazo do tratamento de pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante / Celso Ricardo Bregalda Neves. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Ivan Benaduce Casella.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Acidente vascular cerebral 3.Ataque isquêmico transitório 4.Estenose das carótidas 5.Angioplastia 6.Ultrassonografia 7.Tomografia

USP/FM/DBD-128/17

A meu pai, Celso, um exemplo de vida. Sem seu apoio e suporte, eu não teria chegado tão longe em minha carreira.

A minha mãe, Maria Lúcia (*in memoriam*), pelo amor e carinho incondicionais que me dedicou enquanto pudemos estar juntos.

A meus tios Antonio Newton e Maria Auxiliadora, pelo papel importante que tiveram em minha vida.

A meu irmão, Luís Gustavo, Juiz Federal, exemplo de comprometimento, seriedade e determinação.

A minha esposa, Cássia, pela paciência, pelo carinho e suporte em todos os momentos. Com seu amor, tudo se torna significativo.

Aos meus amigos, cujo número e importância não caberiam em uma página

#### **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Pedro Puech-Leão, professor titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo entusiasmo, pela confiança, pela colaboração, pela orientação, pelo inestimável apoio e pela oportunidade oferecida no desenvolvimento deste projeto.

Ao Prof. Dr. Nelson de Luccia, professor titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos conhecimentos transmitidos, pela serenidade, pela capacidade e por ser um exemplo no cuidado dos pacientes com doença vascular.

Ao Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva, professor associado da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meu mentor desde os bancos da faculdade, cuja brilhante carreira contribui para a formação de dezenas de cirurgiões. Sua ideia original gerou esta pesquisa.

Ao Dr. Ivan Benaduce Casella, meu orientador e exemplo sólido de caráter, postura ética e profissionalismo. Seu trabalho, sua paciência, sua capacidade, seu apoio e suas análises permeiam este trabalho em cada detalhe. Minha eterna gratidão.

Ao Dr. Carlos Ventura Pinto, pelo indispensável apoio na realização dos exames ultrassonográficos dos pacientes e pela indiscutível qualidade e pelo esmero que caracterizam seus trabalhos.

Ao Dr. Adriano Tachibana e à Dra. Flavia Kortal Kalil Issa, pelo indispensável apoio e cuidado na realização dos exames tomográficos dos pacientes, sem os quais este trabalho não existiria.

À Profa. Dra. Ana Cristina Aoun Tannuri, pela amizade de longa data, por ser uma fonte de inspiração e pelos importantes aconselhamentos no exame de qualificação.

Ao Dr. André Echaime Vallentsits Estenssoro, pela amizade, pelos ensinamentos e pelos importantes aconselhamentos no exame de qualificação.

Ao Dr. José Augusto Tavares Monteiro, pela amizade, pela disposição em sempre ajudar e pelos importantes aconselhamentos no exame de qualificação.

Ao Prof. Dr. Mauro Figueiredo Carvalho de Andrade, amigo e companheiro de trabalho, pelo apoio, pelo incentivo e pela paciência.

Aos Drs. Júlio Cesar Saucedo Mariño, Antonio Carlos Passos Martins e Augusto César Silva de Carvalho Sobrinho, amigos e companheiros de trabalho, pela compreensão e pelo apoio.

Aos Cirurgiões do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da FMUSP: Dr. Baptista Muraco Netto, Dr. Calógero Presti, Dr. Cid José Sitrângulo Jr., Prof. Dr. Nelson Wolosker, Dr. Paulo Kauffman, Prof. Dr. Ricardo Aun, Dr. Su Chao e Dr. Walter Campos Jr., dos quais fui aluno e, posteriormente, com muito orgulho, colega de trabalho.

Aos residentes e preceptores do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela colaboração.

Aos funcionários do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e colaboração.

À Sra. Eliane Gazetto, pelo auxílio prestado e pela dedicação que demonstra pelo programa de Pós-Graduação da Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos pacientes, seus cônjuges e parentes, pela confiança em mim depositada e pela agradável convivência.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por tudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

# **SUMÁRIO**

Lista de abreviaturas e siglas Lista de figuras Lista de quadros Lista de gráficos Resumo Abstract

1 Introdução	1
1.1 Histórico da Doença Obstrutiva Carotídea	3
1.2 Fisiopatologia do Ataque Isquêmico Transitório	
1.3 Fisiopatologia do Acidente Vascular Cerebral	
1.4 Definição de Suboclusão Carotídea	
1.5 Terminologia da Suboclusão Carotídea	
1.6 Prevalência de Suboclusão Carotídea	
1.7 Formas de Apresentação Clínica da Suboclusão Carotídea	
1.8 Diagnóstico da Suboclusão Carotídea	
1.9 Tratamento da Suboclusão Carotídea	
1.9.1 Pacientes assintomáticos	
1.9.2 Pacientes sintomáticos	20
1.9.2.1 História natural	21
1.9.2.2 Técnica de intervenção	21
1.9.3 Controvérsias no tratamento	
2 Objetivos	25
3 MÉTODOS	27
3.1 Critérios de Inclusão	28
3.2 Critérios de não Inclusão	29
3.3 Critérios de Exclusão	30
3.4 Casuística	30
3.5 Exame Ultrassonográfico	30
3.6 Angiotomografia Computadorizada	
3.7 Caracterização dos Pacientes	33
3.7.1 Pacientes assintomáticos	
3.7.2 Pacientes sintomáticos	
3.8 Tratamento	
3.8.1 Pacientes assintomáticos	
3.8.2 Pacientes sintomáticos	
3.9 Técnica para implante do <i>stent</i>	
3.10 Acompanhamento	
3.11 Desfechos	41
3 12 Análise Estatística	41

4 Resultados	42
4.1 Pacientes Assintomáticos	43
4.2 Pacientes Sintomáticos	45
4.3 Características da População Estudada	47
4.4 Acompanhamento e Sobrevida	48
4.5 Intervenção nos Pacientes Sintomáticos	49
4.6 Sobrevida Livre de Eventos Neurológicos	58
5 Discussão	60
5.1 Fisiopatologia da Suboclusão Carotídea	61
5.2 Estudos Sobre a Suboclusão Carotídea	63
5.3 Pacientes Assintomáticos	65
5.4 Pacientes Sintomáticos	70
5.5 Escolha do Tipo de Tratamento Intervencionista	75
5.6 Dispositivo de Proteção Embólica	79
5.7 Síndrome de Hiperperfusão	82
5.8 Retorno da Carótida ao Diâmetro Normal	84
5.9 Reestenose e Oclusão Pós-Intervenção	85
5.10 Limitações do Estudo	87
6 CONCLUSÕES	88
7 ANEXO	90
8 Referências	94

#### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS - Ácido acetilsalicílico

ACAS - Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study

ACC - Artéria carótida comum

ACI - Artéria carótida interna

ACST - Asymptomatic Carotid Surgery Trial

AIT - Ataque isquêmico transitório

Angio-TC - Angiotomografia Computadorizada

AVC - Acidente Vascular cerebral

CREST - Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial

ECST - European Carotid Surgery Trial

FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HbA1c - Hemoglobina glicosilada

LDL - Low-density lipoprotein

NASCET - North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial

PA - Pressão arterial

PESDA - Perfluorcarbon-exposed sonicated dextrose albumin

RM - Ressonância magnética

SMART - Second Manifestations of Arterial Disease

SPACE - Stent-supported percutaneous angioplasty of the carotid

US - Ultrassonografia

US-Doppler - Ultrassonografia Doppler

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Medida do grau de estenose pelo método NASCET	9
Figura 2 -	Suboclusão de carótida interna. Seta espessa: carótida interna e Seta fina: carótida externa	10
Figura 3 -	Suboclusão de carótida interna com fluxo sanguíneo filiforme. Setas: fluxo filiforme na carótida interna	11
Figura 4 -	Angiografia: carótida interna com suboclusão com sinal do barbante	16
Figura 5 -	Algoritmo de conduta	34
Figura 6 -	Angiotomografia pré-operatória e Angiotomografia pós- operatória - paciente nº 3	53
Figura 7 -	Angiotomografia pré-operatória e Angiotomografia pós- operatória - paciente nº 5	54
Figura 8 -	Angiotomografia pré-operatória e Angiotomografia pós- operatória - paciente nº 9	55
Figura 9 -	Angiotomografia pré-operatória e Angiotomografia pós- operatória - paciente nº 15	56

# LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Escala modificada de Rankin	.37
Quadro 2 -	Tratamento clínico	.37
Quadro 3-	Resultado do tratamento dos pacientes assintomáticos	.44
Quadro 4 -	Eventos neurológicos dos pacientes sintomáticos	.46
Quadro 5 -	Resultado do tratamento dos pacientes sintomáticos	.51
Quadro 6 -	Estudos sobre tratamento endovascular da suboclusão carotídea	.64
Quadro 7 -	Estudos sobre tratamento clínico da suboclusão carotídea	.67

# LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Sobrevida cumulativa de assintomáticos e sintomáticos	48
Gráfico 2 -	Perviedade da carótida: intervenção com sucesso e falha	57
Gráfico 3 -	Sobrevida cumulativa de sintomáticos: intervenção com sucesso e falha	58
Gráfico 4 -	Sobrevida livre de eventos neurológicos em 60 meses (em %)	59

#### **RESUMO**

Neves CRB. Resultados em longo prazo do tratamento de pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: Pacientes com suboclusão da carótida com sinal do barbante podem ser incorretamente classificados como portadores de oclusão total, por meio de exames não invasivos. A história natural e o tratamento desta condição são controversos na literatura médica. OBJETIVOS: 1. Avaliar a evolução, em longo prazo, de pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante assintomáticos, quando submetidos a tratamento clínico exclusivo; 2. Avaliar os resultados imediatos e em longo prazo do tratamento intervencionista de pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante sintomáticos. MÉTODOS: Foram inclusos 195 pacientes que apresentavam ultrassonografia Doppler convencional prévia com oclusão completa de, pelo menos, uma das carótidas internas, totalizando 204 carótidas ocluídas (9 oclusões bilaterais). Após a realização de angiotomografia computadorizada e ultrassonografia com contraste de microbolhas, 46 pacientes (46 carótidas) apresentavam, na realidade, placas suboclusivas com fluxo filiforme na carótida interna, sendo acompanhados prospectivamente. Desses, 22 eram assintomáticos e foram tratados clinicamente; e 24 eram sintomáticos e foram submetidos à tentativa de angioplastia com implante de *stent*. O seguimento foi executado com consultas periódicas e ultrassonografia Doppler realizadas com 14 dias, 3 meses, 6 meses e, posteriormente, a cada 12 meses, após a intervenção. Angiotomografia computadorizada era realizada em até 2 meses após o procedimento. **RESULTADOS**: O seguimento médio foi de 63,9 meses. Os pacientes assintomáticos tiveram sobrevida cumulativa de 81,8%, sem quaisquer eventos neurológicos em 60 meses. Os pacientes sintomáticos

tiveram taxa de sucesso no implante de stent de 79,1% (19 de 24). Não houve isquemia miocárdica ou morte em até 30 dias após a cirurgia. Um dos pacientes com sucesso no implante do stent apresentou paresia de membro superior com recuperação em 3 meses, portanto, a taxa de desfecho primário (acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte), foi 4,2%. A taxa de perviedade para os procedimentos com sucesso foi de 89,4%, em 60 meses. Os pacientes sintomáticos com sucesso na angioplastia tiveram taxa de sobrevida livre de eventos neurológicos de 84,2%, em 60 meses, com sobrevida total de 89,4% nesse período. Todos os 5 pacientes sintomáticos nos quais a angioplastia não foi factível evoluíram com eventos neurológicos no acompanhamento, com sobrevida de 40,0%, em 60 meses. **CONCLUSÕES**: 1. Pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante assintomáticos são favorecidos, em longo prazo, pelo tratamento medicamentoso exclusivo. 2. Pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante sintomáticos beneficiam-se, em longo prazo, da angioplastia com implante de *stent*.

Descritores: Aterosclerose. Acidente vascular cerebral. Ataque isquêmico transitório. Estenose das carótidas. Angioplastia. Ultrassonografia. Tomografia.

#### **ABSTRACT**

Neves CRB. Long-term results on treatment of patients with carotid nearocclusion with string sign [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

**INTRODUCTION**: Patients with carotid near-occlusion with string sign may be incorrectly classified as total occlusion through non-invasive tests. The natural history and treatment of such condition are controversial in medical literature. OBJECTIVES: 1. Monitor the natural long-term outcome of asymptomatic patients with carotid near-occlusion with string sign treated medically; 2. Evaluate the short and long-term results of interventional treatment in symptomatic patients with carotid near-occlusion with string sign. **METHODS**: 195 patients, who had previous Doppler ultrasound with complete occlusion of at least one internal carotid, were included. 9 had bilateral occlusion, totaling 204 occluded arteries. After conducting computed tomography angiography and contrast-enhanced ultrasound, 46 patients (46 carotid arteries) had near-occlusion with string sign and were prospectively analyzed. Asymptomatic patients (22) received best medical therapy while symptomatic individuals (24) were referred to carotid artery stenting. After the procedure follow-up was made with clinical surveillance and Doppler ultrasound performed at 14 days, 3 months, 6 months and then every 12 months thereafter. A computed tomographic angiography was performed within 2 months. **RESULTS**: Mean follow-up was of 63.9 months. Asymptomatic patients had a cumulative survival rate of 81.8%, in 60 months, without any neurologic events. Symptomatic patients had intraoperative success rate of 79.1% (19/24 procedures). No intraoperative or 30-day events of myocardial infarction or death occurred. One of the successful carotid artery stenting patients evolved with a mild upper limb monoparesis, with total recovery in 3 months. The rate of primary end point (stroke, myocardial infarction or death) was 4.2%. Cumulative patency rate for the 19 successful procedures was 89.4%, in 60 months. Symptomatic individuals with successful angioplasty had a neurologic event-free survival rate of 84.2%, in 60 months, with overall survival rate of 89.4%, in the same period. All 5 symptomatic patients to whom string angioplasty procedure was not feasible evolved with neurological events, with a cumulative survival rate of 40.0%, in 60 months. **CONCLUSIONS**: 1. Asymptomatic patients with carotid near-occlusion with string sign evolve well with best medical therapy in long-term follow-up; 2. Symptomatic patients with carotid near-occlusion with string sign have good outcomes with carotid artery stenting in long-term follow-up.

Descriptors: Atherosclerosis. Stroke. Transient ischemic attack. Carotid stenosis. Angioplasty. Ultrasonography. Tomography.

A lesão estenótica decorrente de aterosclerose pode ser muito severa e quase obstruir o bulbo carotídeo, causando fluxo muito diminuído após esse estreitamento. Em tais ocorrências, há decréscimo na pressão de perfusão da carótida interna que, por conseguinte, pode ocasionar colapso da luz e redução do seu diâmetro, quando comparada à carótida externa ipsilateral ou mesmo à carótida interna contralateral. Esta condição é denominada suboclusão de carótida<sup>1</sup>. A redução do diâmetro pode ser excessiva e fazer com que, ao exame radiológico, a carótida apresente fluxo sanguíneo filiforme, denominado sinal do barbante (*string sign*)<sup>2</sup>. A prevalência da suboclusão carotídea é estimada entre 0,5 e 10% de todos os casos submetidos à endarterectomia carotídea ou recrutados em estudos prospectivos<sup>3</sup>.

O curso natural dessa condição clínica e sua relação com sintomas neurológicos ainda permanecem maldefinidos<sup>2</sup>. Alguns estudos concluem que a suboclusão carotídea é relacionada à maior incidência de eventos neurológicos quando comparada a graus menos severos de estenose, enquanto outros relatam menor incidência de eventos em pacientes com suboclusão<sup>4-6</sup>.

Diretrizes atuais não contêm recomendações específicas para tratamento da suboclusão carotídea<sup>7-10</sup>. Nessa perspectiva, considerando a ausência de estudos randomizados, qualquer evidência de vantagem do

tratamento invasivo nesta apresentação é pressuposto que necessita ser comprovado<sup>2</sup>. No entanto, estudos prospectivos, multicêntricos e randomizados, são virtualmente impossíveis de serem realizados em virtude do grande número de pacientes necessários para gerar conclusões frente a uma doença de relativa raridade<sup>3</sup>.

# 1.1 Histórico da Doença Obstrutiva Carotídea

O fenômeno neurológico atualmente denominado acidente vascular cerebral (AVC), um *deficit* focal súbito devido à lesão vascular, é reconhecido desde os primórdios da civilização. Em 400 a.C., Hipócrates, citado por Clarke<sup>11</sup>, definia como apoplexia a perda repentina de sentidos. A apoplexia é mencionada em diversos textos gregos, sendo o próprio nome da carótida também derivado do grego: *karoun*, que significa colocar para dormir, entorpecer, devido à observação que a compressão desse vaso causava síncope imediata em alguns animais<sup>12</sup>.

Porém, somente no Século XVII, Thomas Willis, citado por Pordage<sup>13</sup>, descreveria que os ataques de apoplexia poderiam ser decorrentes de "partículas estranhas" enviadas ao cérebro através do sangue.

Durante o Século XIX, alguns autores observaram concomitância de trombose da carótida interna com amaurose ipsilateral e hemiplegia contralateral<sup>14,15</sup>. O pensamento corrente era que fenômenos neurológicos decorriam sempre de doença vascular intracraniana, como trombose da artéria cerebral média ou espasmo vascular. A oclusão da carótida interna extracraniana seria secundária à doença vascular intracraniana.

No início do Século XX, surgiram evidências concretas da implicação da carótida extracraniana como causa primária de fenômenos neurológicos focais. Em 1905, Chiari<sup>16</sup> descreveu série com 400 necropsias consecutivas nas quais evidenciou placas ateroscleróticas ulceradas com trombos nas carótidas de sete pacientes, sendo que quatro desses haviam sofrido AVC e somente em um caso a carótida estava totalmente ocluída. O autor sugeriu que a causa do AVC poderia ser embolia a partir dessas placas. Esse relato pode ser considerado a primeira descrição acurada da fisiopatologia de embolia cerebral partindo da carótida.

Em 1951, Fisher<sup>17</sup> relatou que havia tendência para desenvolvimento de doença aterosclerótica na bifurcação carotídea, sendo essa a base patológica da trombose na carótida interna e dos fenômenos neurológicos resultantes, e que regiões distais à bifurcação eram, muitas vezes, inteiramente livres de doença. Os fenômenos neurológicos, que até então eram atribuídos somente a vasoespasmo e à tromboangeíte obliterante, nesse momento recebiam substrato patológico e explicação fisiopatológica, com comprovação anatômica, por arteriografia e necropsia.

Ainda em 1951, Fisher e Adams<sup>18</sup> relataram que placas ateroscleróticas na bifurcação carotídea eram propensas a ulcerar e originar êmbolos. Assim, ataques isquêmicos transitórios (AIT), eventos focais neurológicos com duração menor do que 24 horas, incluindo amaurose fugaz, foram associados à doença aterosclerótica carotídea extracraniana pela primeira vez.

Em 1947, dos Santos<sup>19</sup> descreveu a endarterectomia para tratamento de obstrução do território aorto-ilíaco, sendo essa a técnica que se tornaria a

mais utilizada para tratamento da aterosclerose carotídea. A primeira tentativa de emprego desse método no território carotídeo foi feita por Strully et al.<sup>20</sup>, em janeiro de 1953, porém não conseguiram obter refluxo distal adequado e decidiram por realizar ligadura arterial. A primeira endarterectomia de carótida bem-sucedida foi realizada por DeBakey<sup>21</sup>, em agosto de 1953, reportada apenas 22 anos depois.

# 1.2 Fisiopatologia do Ataque Isquêmico Transitório

Ataques isquêmicos transitórios são possíveis de acontecer mesmo com a carótida interna ocluída ou subocluída. Para tal ocorrência, existem duas explicações: embolia via ramos colaterais e hipoperfusão cerebral, com fluxo temporariamente abaixo do mínimo necessário para manter a função normal<sup>22</sup>.

Estudos em animais e humanos sugerem poderosa sinergia entre embolização e hipoperfusão, sendo que, para determinado evento embólico, a área de infarto cerebral aumenta quando existe diminuição da capacidade hemodinâmica<sup>23,24</sup>. O fluxo sanguíneo cerebral basal, quando aumentado, reduz a possibilidade de dano tecidual durante evento isquêmico embólico<sup>25</sup>. Assim, mecanismos hemodinâmicos e embólicos são, provavelmente, a causa dos eventos neurológicos em pacientes sintomáticos com suboclusão carotídea<sup>26</sup>.

Placas ulceradas na bifurcação carotídea podem liberar êmbolos para ramos da carótida externa, que podem passar através de vias colaterais para a artéria oftálmica, eventualmente, chegando até a artéria cerebral média<sup>27,28</sup>.

A oclusão da carótida interna pode se dar em distância variável após a bifurcação, promovendo recesso em fundo cego no início da artéria, que pode ser fonte de êmbolos para a carótida externa, tal qual uma úlcera de placa. Em pacientes com embolia cerebral proveniente do recesso na carótida interna, o tratamento cirúrgico promoveu sobrevida livre de eventos neurológicos, na maioria dos casos<sup>29-31</sup>.

O fluxo sanguíneo no território cerebral distal à suboclusão ou oclusão carotídea é susceptível a alterações na pressão arterial sistêmica, pois essa região pode encontrar-se com vasodilatação máxima e, portanto, sem capacidade autorregulatória em eventuais quedas de pressão sistêmica. Nesses casos, existe relação linear entre pressão arterial e perfusão cerebral<sup>32</sup>, sendo que quedas abruptas de pressão podem gerar AITs, mesmo na ausência de ateroembolismo.

#### 1.3 Fisiopatologia do Acidente Vascular Cerebral

Os mecanismos para produção de fenômenos neurológicos permanentes podem ser: embolização distal, trombose arterial, com propagação secundária do trombo, e hipoperfusão global sistêmica<sup>32</sup>.

O porquê de a embolia causar AIT em alguns indivíduos e AVC em outros é motivo de algumas considerações. Variáveis como o grau de colateralização vascular, tamanho do êmbolo, natureza da composição histopatológica do material, localização final do coágulo, grau de redução de fluxo sanguíneo cerebral e tempo de isquemia podem ser as causas do amplo espectro de sinais clínicos<sup>33</sup>.

Em algumas circunstâncias, placas ateroscleróticas podem apresentar complicações como lesão endotelial ou hemorragia subendotelial, assim aumentando rapidamente seu tamanho, com consequente oclusão aguda da carótida interna. Ocorre, então, AVC pela redução abrupta e prolongada de fluxo sanguíneo cerebral, associado à progressão da coluna de trombo secundário<sup>34</sup>.

Em alguns pacientes, a coluna de trombos durante a oclusão progride até imediatamente antes da emergência do primeiro ramo, a artéria oftálmica, e permanece estável nesta topografia, sendo, nesses casos, improvável que ocorram manifestações clínicas. Provavelmente, essa seja a sequência de eventos que ocorra nos pacientes com oclusão assintomática de carótida interna<sup>35</sup>.

Em outros pacientes, a coluna de trombos pode progredir para além do sifão carotídeo, chegando à artéria cerebral média e a outros ramos, podendo ainda se fragmentar e causar embolia para colaterais, o que ocorre, provavelmente, nos pacientes com infartos cerebrais extensos<sup>32</sup>.

Por último, a hipoperfusão global sistêmica ocorre quando o fluxo sanguíneo é reduzido para todo o organismo, sendo a causa mais comum a falha miocárdica. Como a redução de fluxo é global, todas as porções do encéfalo estão afetadas, principalmente as áreas de transição dos territórios das grandes artérias (*watershed areas*), supridas por vasos de menor diâmetro e, portanto, mais sujeitas a dano quando o fluxo sanguíneo diminui<sup>36</sup>.

# 1.4 Definição de Suboclusão Carotídea

Na estenose carotídea convencional, há aumento da velocidade do fluxo sanguíneo no local da placa aterosclerótica que mantém o volume e a pressão distal. A partir de determinado grau de estenose crítica, não há mais compensação por esse mecanismo, com fluxo sanguíneo após a placa insuficiente para manter a pressão, resultando em colapso da luz e redução do diâmetro arterial. Tal condição é denominada suboclusão de carótida<sup>1</sup>.

A redução do diâmetro pode ser discreta, fazendo com que a carótida interna apresente aparência próxima à normal, podendo inclusive ser interpretada como normal ao exame angiográfico se não houver atenção a esse achado mais sutil.

O grau de estenose foi calculado por exame angiográfico, no *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET), como a razão entre o diâmetro no ponto de maior estenose sobre o diâmetro da carótida interna distal, no local onde as paredes da artéria são paralelas<sup>37</sup> (Grau de estenose = Y-X/Y x 100% - Figura 1).

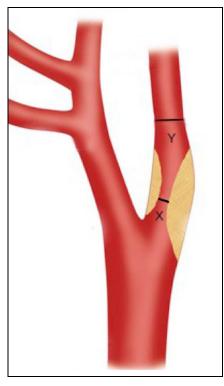


Figura 1 - Medida do grau de estenose pelo método NASCET

Essa fórmula subestima o grau de estenose em pacientes com suboclusão em virtude da redução do diâmetro distal da carótida interna. Por isso, no NASCET, esse grupo foi definido arbitrariamente como portador de estenose de 95% a 99%, sendo a suboclusão identificada na presença de retardo do fluxo de contraste pela carótida interna e por redução de diâmetro desta em comparação com a carótida externa ipsilateral e interna contralateral<sup>4,37,38</sup>.

No intuito de caracterizar de forma mais objetiva a suboclusão carotídea, pesquisadores do *European Carotid Surgery Trial* (ECST) realizaram medidas da relação entre o diâmetro da carótida interna sobre o diâmetro da carótida comum (ACI/ACC), em pacientes normais e com estenose carotídea<sup>5</sup>. Definiram como o limite inferior de normalidade (dois desvios padrões abaixo da média) uma relação ACI/ACC de 0,42<sup>5</sup>.

Logo, suboclusão da carótida interna ocorre quando a estenose no bulbo está associada à redução do diâmetro distal em comparação com a carótida externa ipsilateral, em comparação com a carótida interna contralateral ou, mais objetivamente, por uma relação ACI/ACC menor que 0,42 (Figura 2).



Figura 2 - Suboclusão de carótida interna. Seta espessa: carótida interna e Seta fina: carótida externa

A redução do diâmetro distal pode ser mais excessiva e fazer com que, ao exame angiográfico, a carótida apresente fluxo sanguíneo filiforme<sup>2</sup> (Figura 3). Em 1970, Lippman *et al.*<sup>39</sup> descreveram pela primeira vez esta fina linha de contraste fluindo pela carótida interna como "sinal fino" (*slim sign*). Posteriormente, outros autores denominaram essa aparência como sinal do barbante (*string sign*)<sup>40</sup>.

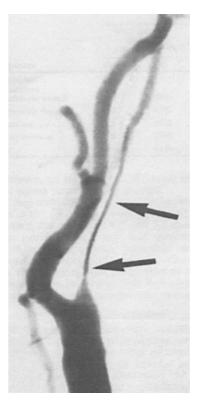


Figura 3 - Suboclusão de carótida interna com fluxo sanguíneo filiforme. Setas: fluxo filiforme na carótida interna

Portanto, a suboclusão carotídea com sinal do barbante é caracterizada por lesão aterosclerótica pronunciada na bifurcação, com diminuição excessiva do diâmetro da carótida interna distal e fluxo sanguíneo muito diminuído. A injeção de contraste mostra o pequeno enchimento da luz, resultando no sinal angiográfico. É importante compreender que a lesão aterosclerótica, nesses casos, usualmente, não se estende além do habitual, ou seja, por poucos centímetros na carótida interna<sup>41</sup>.

Esse grau de estenose carotídea, a suboclusão com fluxo sanguíneo filiforme (sinal do barbante), é o objeto de pesquisa do presente estudo.

# 1.5 Terminologia da Suboclusão Carotídea

A terminologia na suboclusão carotídea é uma das fontes de confusão para os estudiosos do assunto. Por conseguinte, faz-se necessária pequena revisão na tentativa de homogeneizar essa nomenclatura.

Sinal fino (*slim sign*): Lippman *et al*.<sup>39</sup> denominaram a carótida subocluída com fluxo filiforme como sinal fino carotídeo pós-estenótico (*poststenotic carotid slim sign*)<sup>39</sup>. O termo sinal fino não foi mais utilizado para definir essa condição desde então.

Hipoplasia (*hypoplasia*): é rara anomalia congênita causada por desenvolvimento anormal do vaso durante a fase embrionária. Sua prevalência, somada à aplasia e agenesia, é estimada em 0,01% a 0,024% na população<sup>42,43</sup>.

Pseudo-oclusão (*pseudo-occlusion*): Sekhar *et al.*<sup>44</sup> sugeriram o termo "pseudo-oclusão ateromatosa" para diferenciar a origem aterosclerótica do sinal de fluxo filiforme de achados similares, causados por aumento da pressão intracraniana ou dissecção. Porém o termo pseudo-oclusão é utilizado tanto para a redução de diâmetro carotídeo<sup>1,4,45-60</sup> como também para os casos em que o diagnóstico inicial de oclusão foi alterado para o de artéria pérvia após novo exame imagenológico<sup>61-66</sup>.

Sinal do barbante (*string sign*): o termo sinal do barbante foi utilizado, inicialmente, em 1972, por Ojemann *et al.*<sup>67</sup>, para denominar o colapso da carótida em casos de dissecção espontânea. Em 1980, Mehigan e Olcott<sup>40</sup> utilizaram o termo sinal do barbante para descrever a aparência de fluxo filiforme na carótida e apresentaram várias causas para esse sinal, como

dissecção, arterite actínica e várias formas de aterosclerose e trombose. Assim, desde então, o termo sinal do barbante muitas vezes descreve a suboclusão carotídea com fluxo sanguíneo filiforme de origem aterosclerótica. No entanto, também, há utilização completamente errônea desse termo em estenose crítica sem qualquer diminuição de diâmetro distal<sup>68,69</sup>.

Outras definições também são utilizadas para descrever essa condição, tais como quase-oclusão (*near-occlusion*), oclusão incompleta (*incomplete occlusion*), oclusão subtotal (*subtotal occlusion*), carótida distal pequena (*small distal carotid*), estreitamento pós-estenótico (*poststenotic narrowing*), estenose pré-oclusiva (*preocclusive stenosis*) e oclusão funcional (*funcional occlusion*), confundindo estudiosos e dificultando pesquisas nas bases de dados de periódicos médicos<sup>70</sup>.

Independentemente do termo utilizado, é importante reconhecer que suboclusão de carótida se subdivide entre a forma com redução parcial do diâmetro (sem fluxo filiforme), exemplificada na Figura 2, e a com redução excessiva do diâmetro (com fluxo filiforme), mostrada na Figura 3.

Na língua inglesa, estudos multicêntricos utilizam o termo *near-occlusion* para descrever a estenose crítica da carótida com redução do diâmetro distal, classificando em sem e com *string sign*, na presença de fluxo filiforme<sup>71</sup>.

Neste estudo, o termo "sinal do barbante" foi utilizado para descrever o fluxo filiforme na carótida interna, por ser a expressão mais presente nos grandes estudos de doença carotídea, tanto em suas análises primárias quanto secundárias<sup>1,4,71</sup>.

#### 1.6 Prevalência de Suboclusão Carotídea

A prevalência da suboclusão carotídea é estimada em aproximadamente de 0,5 a 10% de todos os casos submetidos à endarterectomia carotídea ou recrutados em estudos prospectivos<sup>3</sup>. A dificuldade em determinar a real prevalência, em parte, decorre da ausência de técnicas de imagem padronizadas e de critérios diagnósticos precisos.

O achado de suboclusão carotídea com sinal do barbante é ainda mais raro, o que é um fator determinante para a existência de poucos estudos sobre tal condição, com número limitado de pacientes. De modo geral, os estudos clínicos e registros de angioplastia carotídea mencionam justamente o sinal do barbante como um de seus critérios de não inclusão<sup>52,72,73</sup>, em virtude da possibilidade de haver trombo na extensão da carótida subocluída, que é associado a risco elevado de embolização distal e subsequente complicação neurológica<sup>52</sup>.

Atualmente, os dados disponíveis sobre essa condição, em grande parte, ainda são derivados de análises subsequentes dos estudos publicados na década de 1990<sup>74</sup> e de estudos retrospectivos com pequeno número de pacientes<sup>75</sup>.

Até o momento, nenhum estudo prospectivo, randomizado, especificamente planejado para o manejo da suboclusão carotídea com sinal do barbante, foi reportado na literatura médica<sup>75</sup>. Estudos assim desenhados são virtualmente impossíveis de serem realizados para esta apresentação em virtude do grande número de pacientes necessários para gerar conclusões frente a uma doença de relativa raridade<sup>3</sup>.

### 1.7 Formas de Apresentação Clínica da Suboclusão Carotídea

Ao contrário do observado em estenoses carotídeas sem suboclusão, nas quais quanto maior o grau de estreitamento, maior o risco de embolia distal, em pacientes com suboclusão o risco desse evento diminui, em virtude do menor fluxo sanguíneo pela carótida acometida<sup>1</sup>.

Por sua vez, a hemodinâmica cerebral pode estar comprometida nesses pacientes, com perfusão sanguínea e reatividade cerebrovascular significativamente diminuídas. A revascularização carotídea melhora o fluxo e, consequentemente, previne acidente vascular cerebral<sup>76</sup>.

Na suboclusão carotídea com sinal do barbante, portanto, os pacientes podem ser assintomáticos ou sintomáticos. Os sintomas podem ser focais (AVC ou AIT), em decorrência de embolia através da carótida subocluída ou por ramos da carótida externa, e, mais raramente, por propagação do trombo secundário quando da oclusão da carótida interna.

Em virtude da diminuição significativa da perfusão, o tecido neurológico fica susceptível a pequenas diminuições autolimitadas da pressão arterial sistêmica<sup>22</sup>, principalmente nas áreas de transição dos territórios das grandes artérias. Por esse mecanismo podem ocorrer tanto sintomas focais (AVC ou AIT), como também isquemia cerebral global, caracterizada por síncope, um sintoma não hemisférico, na ausência de outras causas melhor definidas para tal quadro clínico.

# 1.8 Diagnóstico da Suboclusão Carotídea

A distinção precisa entre oclusão completa e suboclusão carotídea é essencial, pois gera grande impacto no manejo e tratamento dos pacientes<sup>77</sup>. Carótidas com suboclusão com sinal do barbante podem ser incorretamente classificadas como oclusão completa através de exames não invasivos como a ultrassonografia (US) Doppler convencional e até por estudo angiográfico realizado inadequadamente<sup>53,70</sup> (Figura 4).

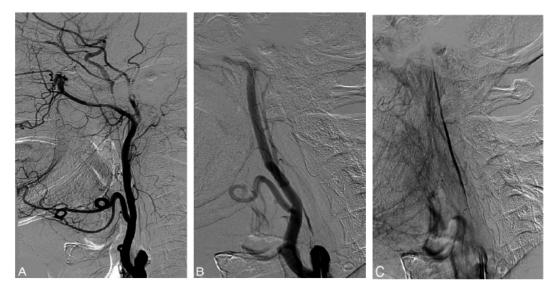


Figura 4 - Angiografia: carótida interna com suboclusão com sinal do barbante. (A) angiografia inicial revela oclusão proximal da carótida interna; (B) injeção seletiva no coto da carótida interna evidencia o colapso da luz arterial (C) fina linha de contraste fluindo através da carótida, em tempo arterial mais tardio

Na ultrassonografia Doppler (US-Doppler), o fluxo sanguíneo distal à estenose pode ser tão pequeno que não é detectado, além de, geralmente, haver placa calcificada no bulbo, o que dificulta a visualização. Assim, esse exame tem índice de falso-positivos de 7% a 30% na identificação de pacientes com oclusão carotídea<sup>56,78</sup>.

O Doppler colorido com medida da velocidade da onda de pulso e o power Doppler revelam melhores resultados<sup>56</sup>, mas mesmo esses podem

classificar incorretamente a suboclusão como oclusão<sup>46</sup>. Assim, a US-Doppler convencional usualmente não consegue diferenciar com precisão se a carótida apresenta fluxo filiforme ou se está ocluída<sup>41</sup>.

O fluxo reverso na artéria oftálmica, identificado por US-Doppler, não prevê consistentemente estenose crítica ou suboclusão da carótida interna<sup>79</sup>. Reynolds *et al.*<sup>80</sup> reportaram sensibilidade de apenas 55% desse fluxo reverso indicar estenose crítica da carótida interna ipsilateral. Além disso, o fluxo reverso na artéria oftálmica pode estar presente mesmo em pacientes sem estenose ou oclusão da carótida interna<sup>81</sup>.

A angiotomografia computadorizada (angio-TC) é excelente método diagnóstico para avaliação de oclusão e suboclusão carotídea, com sensibilidade e especificidade de até 100% quando comparada à angiografia convencional<sup>82-84</sup>. Evidencia vantagens em relação a essa última porque medidas precisas são realizadas em vários ângulos e por não haver risco de ocorrência de AVC durante o exame<sup>83</sup>. Assim, a angio-TC é o exame padrão-ouro atual para diagnóstico de suboclusão carotídea<sup>70</sup>.

Na literatura médica, são escassos os estudos de ressonância magnética (RM) para diagnóstico de suboclusão carotídea. O estudo convencional tem por desvantagem superestimar a morfologia e o grau de estenose da placa aterosclerótica<sup>85</sup>. A RM *time of flight* tem aplicação limitada em virtude do sinal gerado pelo fluxo sanguíneo lentificado estar abaixo do limiar de visualização, portanto, não pode ser utilizada com segurança para identificar suboclusão<sup>56</sup>. A RM com técnica angiográfica, com uso do meio de contraste quelato de gadolínio, não é isenta de reações adversas, pois este pode causar fibrose nefrogênica sistêmica em pacientes

com insuficiência renal, uma grave complicação que pode levar à fibrose cutânea generalizada e ao óbito<sup>86</sup>.

Na tentativa de desenvolver exames diagnósticos menos invasivos e mais precisos, foram realizados estudos com utilização de contraste de microbolhas, recurso que amplia o arsenal terapêutico da ultrassonografia. Com a administração desse contraste a ultrassonografia apresenta sensibilidade e especificidade de até 100%, em comparação à angiografia convencional, na diferenciação entre oclusão e suboclusão carotídea<sup>87,88</sup>.

#### 1.9 Tratamento da Suboclusão Carotídea

#### 1.9.1 Pacientes assintomáticos

Diretrizes de tratamento são unânimes em algumas recomendações<sup>7-10</sup>:

- a) Pacientes com estenoses carotídeas menores que 60% não devem ser submetidos à intervenção cirúrgica, sendo adequadamente tratados por meio da melhor terapia médica.
- b) A melhor terapia médica inclui o controle de doenças associadas
   e administração de antiplaquetários e estatinas.
- c) Para pacientes com estenoses entre 60% a 99%, com bom risco cirúrgico, pode ser recomendado o tratamento operatório em adição à melhor terapia médica, desde que a taxa combinada de AVC e morte no período perioperatório seja menor que 3%.
- d) Em pacientes com alto risco cirúrgico, tanto a endarterectomia quanto a angioplastia não demonstraram superioridade frente à melhor terapia médica.

 e) Não é indicada intervenção cirúrgica em pacientes com oclusão crônica da carótida interna.

Estudos de doença carotídea, com grande número de pacientes, evidenciam baixo risco de eventos neurológicos, em longo prazo, em sujeitos assintomáticos submetidos a tratamento clínico<sup>89,90</sup>. Com a evolução do tratamento medicamentoso, muitos autores colocam em dúvida a indicação de tratamento operatório, quer seja endarterectomia ou angioplastia, a esses pacientes. Argumentam em favor da melhor terapia médica, para qualquer grau de estenose<sup>91-95</sup>.

Especificamente com relação ao tratamento da suboclusão carotídea com sinal do barbante assintomática, não existem diretrizes bemestabelecidas. Os dados disponíveis sobre essa condição são escassos, pois não há estudos nos quais os pacientes tenham sido tratados exclusivamente por medicamentos, com controle de fatores de risco. Prognóstico e história natural da suboclusão carotídea assintomática são desconhecidos<sup>26</sup>.

Deve-se, portanto, conhecer a evolução em longo prazo da suboclusão carotídea com sinal do barbante assintomática, em pacientes submetidos à melhor terapia médica, antes de se avaliar possível benefício da intervenção operatória.

### 1.9.2 Pacientes sintomáticos

Diretrizes de tratamento recomendam<sup>7-10</sup>:

- a) Pacientes com estenoses carotídeas menores que 50% não devem ser submetidos à intervenção cirúrgica, sendo adequadamente tratados por meio da melhor terapia médica.
- b) Melhor terapia médica deve ser administrada a todos os pacientes, da mesma forma que nos assintomáticos.
- c) A endarterectomia é preferida em relação à angioplastia para tratamento das estenoses entre 50% a 99%.
- d) Em pacientes com estenoses entre 50% a 99%, com alto risco para endarterectomia, o tratamento de escolha deve ser angioplastia em adição à melhor terapia médica.
- e) Do mesmo modo que nos assintomáticos, não é indicada intervenção cirúrgica a pacientes com oclusão crônica da carótida interna.

O principal viés nos estudos de suboclusão carotídea sintomática é a análise em conjunto das apresentações com e sem sinal do barbante. Como estas possuem diferenças em relação à história natural, e mesmo quanto à técnica operatória ideal, o manejo ideal para esses pacientes permanece controverso<sup>52</sup>.

### 1.9.2.1 História natural

No NASCET, pacientes com suboclusão sem sinal do barbante apresentaram risco de AVC ipsilateral, em um ano, de 18,3% com tratamento clínico exclusivo e de 9,1% quando submetidos à endarterectomia. Já nos pacientes com suboclusão com sinal do barbante, o risco de AVC ipsilateral, em um ano, foi de 11,1% com o tratamento clínico; e de 6,7%, nos submetidos à endarterectomia<sup>71</sup>, evidenciando a diferença no tocante à evolução entre essas duas apresentações.

### 1.9.2.2 Técnica de intervenção

A suboclusão sem sinal do barbante se assemelha à estenose carotídea convencional e, frequentemente, esta diminuição parcial do diâmetro passa despercebida tanto em estudos clínicos quanto na prática médica<sup>26</sup>. Este subtipo pode ser tratado com a técnica padrão de angioplastia ou endarterectomia.

Já a intervenção na carótida subocluída com sinal do barbante requer cuidados especiais<sup>96</sup> e apresenta maior grau de dificuldade técnica<sup>2</sup>. De fato, a taxa de ligaduras na tentativa de se realizar endarterectomia em carótidas com fluxo filiforme é alta, podendo chegar a 33,3% do total de operações<sup>62</sup>. Assim, pacientes com fluxo filiforme podem ser considerados de alto risco para endarterectomia, não por motivos clínicos, mas sim anatômicos.

No presente estudo, tendo por base essas premissas, a conduta foi a intervenção exclusivamente endovascular em todos os pacientes com suboclusão com sinal do barbante sintomáticos, evitando a sua exposição a

procedimento convencional aberto, de maior complexidade técnica e que, com regularidade, resultasse em ligadura do vaso.

Assim, há outras evidências que deram consistência para a decisão de aplicar somente a modalidade de tratamento endovascular:

- a) A natureza minimamente invasiva e a habilidade de tratar lesões que representam desafios para a endarterectomia são vantagens do tratamento endovascular<sup>97</sup>.
- b) As diretrizes de tratamento para pacientes sintomáticos, com alto risco para endarterectomia, indicam que o tratamento de escolha deve ser angioplastia, em adição à melhor terapia médica<sup>7-10</sup>.
- c) A despeito de não haver ensaio randomizado comparativo específico, alguns estudos mostram que endarterectomia e angioplastia apresentam taxas semelhantes de eventos perioperatórios em pacientes com suboclusão carotídea sintomática, porém com maior risco de eventos neurológicos durante o seguimento nos pacientes submetidos à endarterectomia<sup>2</sup>.

### 1.9.3 Controvérsias no tratamento

A despeito da heterogeneidade entre as apresentações, muitos estudos tratam de modo intervencionista os pacientes sintomáticos e assintomáticos indistintamente, sem análise de subgrupos, sendo que estes apresentariam evoluções clínicas absolutamente diferentes<sup>45,52,54,75,98-100</sup>. Em razão disso, torna-se difícil a análise da real eficácia do tratamento na prevenção de eventos neurológicos.

Há também publicações que agrupam pacientes com e sem sinal do barbante, sem diferenciação, sob o termo genérico suboclusão<sup>54,98,101</sup>, ou ainda nem informam quantos pacientes possuiriam o sinal de fluxo sanguíneo filiforme<sup>45,76,99,100</sup>.

Ainda que esses estudos apresentem resultados promissores para angioplastia com *stent* na suboclusão<sup>52</sup>, a apresentação sem sinal do barbante é muito mais frequente. E, como consequência, possíveis maus resultados do tratamento da suboclusão com sinal do barbante poderiam ficar diluídos quando os pacientes são analisados conjuntamente, visto que a suboclusão com fluxo filiforme é relatada como possível sinal anatômico e funcional predisponente para eventos adversos<sup>52</sup>.

Dessa forma, em relação ao tratamento da suboclusão carotídea com sinal do barbante:

- a) As evidências atualmente disponíveis são insuficientes para suportar qualquer recomendação definitiva<sup>74</sup>.
- b) Estudos prospectivos, multicêntricos e randomizados são virtualmente impossíveis de serem realizados, em virtude do grande número de pacientes necessários para gerar conclusões frente a uma doença relativamente rara<sup>3</sup>.
- c) No tocante a pacientes assintomáticos, prognóstico e história natural são desconhecidos<sup>26</sup>.
- d) Quando se trata de pacientes sintomáticos, a melhor estratégia terapêutica permanece controversa<sup>2</sup>, sendo a intervenção cirúrgica provavelmente indicada<sup>74</sup>.

- e) Há tendência recente favorável ao tratamento endovascular, no entanto pouco se sabe sobre segurança, eficácia e aspectos técnicos da intervenção percutânea<sup>102</sup>.
- f) Deve-se avaliar durabilidade e resultados em longo prazo da angioplastia com implante de *stent* em pacientes sintomáticos, visto que não há conhecimento sobre a evolução desse tipo de tratamento, em acompanhamento prolongado<sup>2,103</sup>.

Os objetivos deste estudo foram:

- a) Avaliar a evolução, em longo prazo, dos pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante assintomáticos, quando submetidos a tratamento clínico exclusivo.
- b) Avaliar os resultados imediatos, e em longo prazo, do tratamento intervencionista nos pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante sintomáticos.

Este estudo clínico, prospectivo, aberto, não randomizado, foi realizado com pacientes do ambulatório de doença carotídea do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), após aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da mesma instituição, sob o nº 0058/08.

### 3.1 Critérios de Inclusão

Foram considerados elegíveis para o estudo aqueles que preencheram os seguintes critérios:

- a) Pacientes com US-Doppler convencional prévia com diagnóstico de oclusão de pelo menos uma das carótidas internas, sem distinção de idade ou sexo.
- b) Capacidade de compreensão, com concordância em participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após informação (Anexo A).

### 3.2 Critérios de não Inclusão

Não foram inclusos pacientes que possuíam qualquer uma das seguintes condições:

- a) Operação ou traumatismo prévio na carótida interna ocluída.
- b) Presença de outras causas possíveis para a oclusão carotídea,
   que não somente doença aterosclerótica, como doenças
   hematológicas, reumatológicas ou oncológicas.
- c) Lesão obstrutiva em tronco braquiocefálico, carótida comum ou artérias vertebrais.
- d) Insuficiência renal, definida como nível sérico de creatinina maior que 1,4 mg/dL.
- e) Alergia a contraste iodado.
- f) Doença obstrutiva aorto-ilíaca, pois dificultaria o tratamento endovascular.
- g) Doenças degenerativas neurológicas, como Alzheimer e demência senil.
- h) Doença ou afecção instável, como insuficiência hepática, insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável, arritmias ventriculares, infecção em atividade.

### 3.3 Critérios de Exclusão

- a) Confirmação do diagnóstico de oclusão carotídea, após a realização de exames mais específicos.
- b) Recusa por parte do paciente de seguir às fases posteriores, após confirmação do diagnóstico, como, por exemplo, ser submetido a tratamento clínico ou à angioplastia.

### 3.4 Casuística

Entre janeiro de 2008 a dezembro de 2010 foram inclusos 195 pacientes que apresentavam US-Doppler convencional prévia com oclusão de pelo menos uma das carótidas internas, sendo que nove desses pacientes apresentavam oclusão bilateral, totalizando 204 carótidas ocluídas.

Exames mais específicos confirmaram que 158 carótidas se encontravam realmente ocluídas, sendo excluídos do estudo 149 pacientes.

Assim, foram estudados, de forma prospectiva, 46 pacientes que apresentavam 46 carótidas com fluxo filiforme distal à placa suboclusiva do bulbo, caracterizando o sinal do barbante.

Estes foram acompanhados até dezembro de 2015.

# 3.5 Exame Ultrassonográfico

Todas as ultrassonografias foram realizadas pelo mesmo radiologista, com experiência de 16 anos com este método de exame, no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Foram utilizados os aparelhos da marca HDI 5000 e IU 22 (Philips, Montana, EUA) com transdutores lineares com frequência fundamental de 5,0 a 12 MHz, convexos de 3,5 a 5,0 MHz e endocavitário de 4,0 a 8,0 MHz, dependendo do biótipo dos pacientes, com o objetivo de obter o máximo possível de sensibilidade.

Iniciava-se a avaliação, com nova US-Doppler convencional, para confirmar a suspeita de oclusão carotídea previamente diagnosticada por US-Doppler realizada em outro serviço. A imagem em modo B foi utilizada para a avaliação do diâmetro da carótida interna, investigação da presença de material ocupando a luz do vaso e espessamentos parietais. Doppler colorido e Doppler pulsado pesquisaram a existência ou não de fluxo sanguíneo na carótida interna.

Neste estudo, em todos os casos, o diagnóstico prévio de oclusão carotídea foi confirmado por esta US-Doppler inicial. Portanto, houve concordância de 100% entre a US-Doppler de outro serviço e a realizada no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Em seguida, todos os pacientes foram submetidos à US com contraste de microbolhas, para pesquisar a possível existência de fluxo filiforme na carótida interna. Foi utilizado o contraste por microbolhas denominado *Perfluocarbon-Exposed Sonicated Dextrose Albumin* (PESDA), composto por mistura de 5% de dextrose com 5% de solução de albumina humana<sup>104</sup>, produzido no setor de Ecocardiografia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. O meio de contraste foi injetado em *bolus* em veia periférica, no volume de 3 mL, seguido de injeção de 10 mL de solução salina.

A realização de US com contraste, nestes pacientes, tinha como objetivo avaliar a acurácia deste exame na diferenciação entre oclusão e suboclusão carotídea, em comparação com a angiotomografia computadorizada, sendo essa última utilizada como padrão-ouro. Essa avaliação foi o objeto de estudo da tese de doutorado de Ventura Pinto<sup>105</sup>.

Para esses pacientes, Ventura Pinto relatou sensibilidade de 100%, especificidade de 90,5%, valor preditivo positivo de 96,6%, valor preditivo negativo de 100% e acurácia de 97,4% da US com contraste na identificação de oclusão carotídea, em comparação ao exame tomográfico<sup>105</sup>.

Não houve diferença estatisticamente significante, na identificação de oclusão carotídea, entre a acurácia da angiotomografia computadorizada e a da US com contraste. Portanto, essa última pôde ser utilizada como método de acompanhamento, em longo prazo, dos pacientes do presente estudo.

# 3.6 Angiotomografia Computadorizada

Todos os pacientes foram submetidos à angiotomografia computadorizada, realizada no setor de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP e avaliada por dois radiologistas, com experiência de 10 anos com esse método de imagem. Neste estudo foi utilizada como padrão-ouro no diagnóstico de suboclusão carotídea com fluxo filiforme<sup>83</sup>.

As imagens foram adquiridas em tomógrafo com multidetectores de 40 fileiras (Philips Brilliance 40 - Philips Medical Systems, Amsterdam, Holanda), após injeção de 80 mL de contraste iodado não iônico (concentração de 300 mg/mL - Henetix, Guerbet, França), preferencialmente

com acesso no membro superior direito (veia antecubital), com fluxo de injeção de 4,0 ml/s e utilização de bomba injetora.

A temporização para o início da sequência foi realizada por monitoramento da chegada do contraste à aorta torácica ascendente e com atenuação de disparo automatizado imediato, ao atingir a atenuação de 100 UH. A extensão dos cortes foi do arco aórtico até a base do crânio.

As especificações para o tomógrafo foram: 120 kv e 200 mAs, configuração de detectores 40 mm x 0,5 mm, tempo de rotação do conjunto tubo-detector de 0,5 segundos e *pitch* de 0,6725, reconstruindo-se imagens axiais de 0,8 mm de espessura e 0,4 mm de incremento.

O diâmetro de reconstrução era ajustado à região cervical (entre 180 e 250 mm), com matriz de reconstrução de 512 x 512. Posteriormente, os exames foram processados em estação de trabalho (Philips Extended Brilliance Workspace Workstation, Koninklijke Philips Electronics, Philips, Holanda).

### 3.7 Caracterização dos Pacientes

Após a realização dos exames mais específicos, somente os pacientes que apresentavam fluxo sanguíneo filiforme na carótida interna (sinal do barbante) foram subdivididos em sintomáticos e assintomáticos. Os pacientes com confirmação de oclusão carotídea foram excluídos deste estudo (Figura 5).

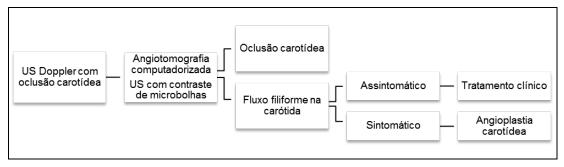


Figura 5 - Algoritmo de conduta

Com relação aos assintomáticos, os grandes estudos de doença carotídea evidenciam baixo risco de eventos neurológicos com o tratamento clínico, em longo prazo<sup>89,90</sup>, inclusive com alguns autores propondo tratamento medicamentoso exclusivo para qualquer grau de estenose assintomática<sup>91-95</sup>.

Como não existiam estudos com tratamento medicamentoso exclusivo aplicado a pacientes com suboclusão carotídea assintomáticos, com prognóstico e história natural desconhecidos para estes casos<sup>26</sup>, a intervenção operatória nestes indivíduos poderia gerar questões de natureza ética.

Já no tocante aos pacientes sintomáticos, estudos relatam bons resultados do tratamento operatório na suboclusão carotídea com sinal do barbante, com maior risco de eventos neurológicos nos grupos de pacientes sintomáticos quando tratados clinicamente<sup>53-55,71</sup>.

A despeito de falhas nesses estudos, como inclusão de pacientes assintomáticos, tratamento de carótidas com e sem sinal do barbante e pequeno tempo de seguimento, a não disponibilização de tratamento endovascular aos sintomáticos também poderia gerar questionamentos éticos.

Por essas razões não houve randomização em cada grupo, com criação de controle. Além disso, em virtude do esperado baixo número de pacientes que seriam diagnosticados com suboclusão com sinal do barbante, a comparação entre eventuais grupos randomizados não produziria significância estatística.

#### 3.7.1 Pacientes assintomáticos

Foram denominados pacientes assintomáticos aqueles que nunca apresentaram quaisquer sintomas neurológicos ou que tiveram sintomas, porém há mais de 6 meses do primeiro atendimento.

Esse intervalo temporal foi definido no *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) e, posteriormente, validado por outros estudos que concluíram que pacientes que tiveram sintomas neurológicos há mais de 6 meses devem ser considerados assintomáticos, pois o risco de eventos diminui progressivamente com o tempo<sup>90,97</sup>.

A redução no risco de novos eventos neurológicos, observada conforme o evento inicial fica mais distante, reflete estabilização ou cicatrização da placa aterosclerótica, tanto espontaneamente como em resposta ao tratamento medicamentoso.

Após seis meses do evento inicial, o risco do paciente, previamente sintomático, apresentar novo fenômeno neurológico se assemelha ao do paciente que nunca apresentou sintomas antes<sup>106</sup>.

### 3.7.2 Pacientes sintomáticos

Foram denominados pacientes sintomáticos aqueles com eventos neurológicos no período de até seis meses anteriores à avaliação inicial, sendo classificados de acordo com seu quadro clínico, de modo análogo aos grandes estudos de doença carotídea<sup>97,107</sup>.

Com base na normatização do estudo NASCET, foi denominado AVC um evento neurológico focal com duração maior que 24 horas e AIT um evento com as mesmas características, todavia com duração menor que 24 horas, incluindo em ambos os eventos retinianos<sup>6</sup>.

Também foram designados sintomáticos pacientes com isquemia cerebral global, evento não hemisférico caracterizado por síncope, na ausência de outras causas bem-definidas para tal quadro clínico, como arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão arterial, hipoglicemia ou doenças vestibulares<sup>97</sup>.

Assim como nos estudos NASCET e ECST, foi utilizada a escala modificada de Rankin para definir AVC incapacitante, classificando em AVC maior ou menor<sup>108</sup>. Foi denominado AVC menor um evento neurológico que resultasse numa escala de Rankin de 1 a 2 e AVC maior quando evoluísse com escala de Rankin  $\geq$  3 (Quadro 1)<sup>6</sup>.

Quadro 1 - Escala modificada de Rankin<sup>108</sup>

Escala	Descrição
0	Sem sintomas
1	Sem incapacidade significativa a despeito dos sintomas; capaz de realizar todas as tarefas e atividades habituais
2	Incapacidade leve; incapaz de realizar todas as atividades prévias, mas capaz de cuidar de si sem assistência
3	Incapacidade moderada; necessita alguma ajuda, mas capaz de andar sem assistência
4	Incapacidade moderada a grave; incapaz de andar sem ajuda e incapaz de atender às próprias necessidades sem assistência
5	Grave; restrito ao leito, incontinente e exige cuidados de enfermagem e atenção constante
6	Morte

### 3.8 Tratamento

Todos os pacientes foram tratados seguindo os princípios da melhor terapia médica<sup>109-111</sup>. Nesse sentido, receberam, a partir do diagnóstico, se já não faziam uso anteriormente, tratamento das doenças associadas, controle de fatores de risco, administração de estatina, mesmo os não portadores de dislipidemia, e antiplaquetário, mantidos por tempo indefinido (Quadro 2).

Quadro 2 - Tratamento clínico

Intervenção	Meta Terapêutica
Terapia antiplaquetária	AAS 100 mg ao dia
Redução de colesterol	Sinvastatina (inicialmente 20 mg ao dia): LDL menor que 70 mg/dL
Terapia anti-hipertensiva	PA de 120x80 mmHg
Controle glicêmico	HbA1c menor que 7%
Terapia antitabágica	Suporte clínico para cessação
Atividade física	Estimular atividade diária, preferencialmente supervisionada

AAS: Ácido acetilsalicílico; PA: Pressão arterial; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; LDL: Low-density lipoprotein.

### 3.8.1 Pacientes assintomáticos

Os pacientes assintomáticos foram submetidos a tratamento clínico exclusivo, como descrito no Quadro 2.

Seriam submetidos à intervenção endovascular caso apresentassem eventos neurológicos durante o acompanhamento.

#### 3.8.2 Pacientes sintomáticos

Os pacientes sintomáticos recebiam a mesma terapia clínica dos pacientes assintomáticos, descrita no Quadro 2.

Todos estes pacientes foram submetidos à intervenção endovascular, que ocorreu, em média, entre três a quatro semanas após a confirmação do diagnóstico de suboclusão carotídea com sinal do barbante.

Para os pacientes internados para realização de angioplastia carotídea, iniciava-se a administração de clopidogrel 75 mg ao dia, que era mantido por 90 dias após a intervenção.

### 3.9 Técnica para implante do stent

Após punção da artéria femoral, administrava-se heparina não fracionada em *bolus* na dose de 70 unidades internacionais/kg de peso corpóreo, mantendo tempo de coagulação ativada entre 250 a 300 segundos.

Procedia-se com colocação de bainha introdutora 6 Fr na carótida comum e a carótida interna era acessada com cateter diagnóstico vertebral 5 Fr. Um fio guia hidrofílico de 0,035 polegadas ultrapassava a suboclusão

carotídea, seguido pelo cateter diagnóstico até o nível do sifão carotídeo. O fio guia era retirado e a posição do cateter na luz do vaso era confirmada pela injeção de 1 mL de contraste iodado.

Assim que confirmada a ponta do cateter na luz verdadeira da carótida interna distal, o dispositivo de proteção embólica distal Interceptor (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) era passado através do cateter 5 Fr e aberto na luz da carótida.

Esse filtro distal era constituído de malha entrelaçada de liga de níquel e titânio (nitinol), com poros de 100 µm. Por possuir perfil baixo (2,9 Fr) podia navegar internamente ao cateter 5 Fr. Somente após abertura do filtro, o cateter era retirado.

Atropina na dose de 0,5 a 1 mg era administrada por via endovenosa antes da pré-dilatação, em pacientes com frequência cardíaca menor que 60 batimentos por minuto. Executava-se, então, a pré-dilatação da carótida interna com balão de 3 mm, utilizando o fio do dispositivo de proteção como guia, e uma segunda angiografia era realizada. A extensão da lesão aterosclerótica primária era avaliada, sendo que comumente envolvia os primeiros 3 cm a 4 cm da carótida interna, e um *stent* autoexpansível de nitinol Precise (Cordis, Warren, New Jersey) era implantado. Em seguida, realizava-se pós-dilatação com balão de 5 mm.

Após angiografia de controle, um segundo *stent* era implantado distalmente, se necessário. O procedimento era considerado como tendo obtido sucesso quando ocorria fluxo sanguíneo rápido, com esvaziamento de contraste pelo sistema arterial cerebral, não importando o diâmetro imediato obtido na carótida interna.

Em seguida, o dispositivo de proteção embólica era retirado, utilizando bainha própria, assim como a bainha introdutora 6 Fr. Seguia-se com reversão da heparina com protamina e compressão do local de punção.

# 3.10 Acompanhamento

Todos os pacientes, sintomáticos e assintomáticos, eram acompanhados para avaliação de eventos neurológicos e cardiovasculares com consultas médicas periódicas. Eram orientados a retornarem ao hospital e entrarem em contato com o pesquisador, a qualquer momento, se apresentassem quaisquer intercorrências no intervalo entre as consultas.

Nos pacientes sintomáticos, com sucesso no implante do *stent*, as avaliações por métodos de imagem eram realizadas por US-Doppler da carótida com 14 dias, três meses, seis meses e, posteriormente, a cada 12 meses. Uma angio-TC de controle era realizada, em até dois meses após o procedimento, para avaliação precisa da carótida interna e do *stent* implantado, pois, no período de realização deste estudo, os limites de velocidade e critérios para avaliação acurada de reestenose por US-Doppler, após implante de *stent*, não eram bem-estabelecidos<sup>112</sup>, principalmente para tratamento de suboclusão carotídea com sinal do barbante.

Nos pacientes sintomáticos, sem sucesso no implante de *stent*, e nos assintomáticos, as avaliações por métodos de imagem eram realizadas por US-Doppler e US com contraste da carótida com 14 dias, três meses, seis meses e, posteriormente, a cada 12 meses.

### 3.11 Desfechos

Os desfechos primários para os pacientes sintomáticos foram a ocorrência de qualquer AVC, infarto agudo do miocárdio ou morte durante o período perioperatório (em até 30 dias); ou AVC ipsilateral, ataque isquêmico transitório, isquemia cerebral global ou morte a partir de 31 dias até 60 meses de acompanhamento.

Os desfechos secundários para estes pacientes sintomáticos foram a ocorrência de sangramentos ou pseudoaneurismas no local de punção, ou hiperperfusão cerebral em decorrência da angioplastia bem-sucedida.

Para os pacientes assintomáticos, os desfechos primários foram AVC ipsilateral, ataque isquêmico transitório, isquemia cerebral global ou morte a partir da confirmação diagnóstica até 60 meses de acompanhamento.

### 3.12 Análise Estatística

Diferenças nas variáveis qualitativas e quantitativas entre os grupos de pacientes sintomáticos e assintomáticos foram calculadas pelo teste de Qui-quadrado (ou de Fisher quando necessário) e "U" de Mann-Whitney.

A análise atuarial das curvas de sobrevida, sobrevida livre de eventos e perviedade cumulativa foi calculada pelo método de Kaplan-Meier. O teste Log-Rank univariado foi utilizado para analisar as diferenças de curvas entre grupos e subgrupos distintos.

Um valor de P inferior a 0,05 foi considerado significativo.

4 RESULTADOS

### 4.1 Pacientes Assintomáticos

Este grupo consistiu de 22 pacientes, sendo oito aqueles que nunca apresentaram sintomas e 14 os com sintomas prévios, porém que ocorreram com mediana de 36,5 meses antes do primeiro atendimento, variando de 13 a 90 meses.

Todos foram submetidos a tratamento clínico exclusivo e não revelaram quaisquer eventos neurológicos ou necessidade de intervenção da carótida subocluída durante o seguimento, no período de 63,9 ± 23,6 meses.

Em relação à carótida contralateral, nenhum paciente possuía oclusão, na avaliação inicial, e dois pacientes foram submetidos à angioplastia por estenose assintomática maior que 70%, respectivamente, três e cinco meses após o início do acompanhamento de ambos, sem quaisquer intercorrências.

Em três pacientes, ocorreu oclusão assintomática da carótida previamente subocluída durante o seguimento (Quadro 3).

Quatro pacientes morreram por causas não relacionadas à doença cerebrovascular. Dessa forma, estes pacientes previamente assintomáticos tiveram sobrevida livre de eventos neurológicos de 81,8%, em 60 meses.

Quadro 3- Resultado do tratamento dos pacientes assintomáticos

Caso #*	Sexo	Idade (anos)	Lado acometido	Carótida contralateral	Evento prévio	Carótida ipsilateral no seguimento (meses após início do seguimento)	Sobrevida ao fim do seguimento (meses após início do seguimento)
_	Feminino	78	ш	Estenose 50%	AIT	Barbante	Sim
2	Masculino	75	Ш	Normal	AIT	Barbante	Sim
3	Feminino	09	۵	Normal	AIT	Barbante	Sim
4	Masculino	99	Ш	Normal	AVC maior	Oclusão (60)	Sim
2	Masculino	09	Ш	Normal	AIT	Barbante	Sim
9	Masculino	09	Ш	Normal	AIT	Barbante	Sim
7	Masculino	63	Ш	Normal	AVC menor	Oclusão (48)	Sim
8	Feminino	41	Ω	Normal	AVC menor	Barbante	Sim
0	Feminino	54	Ш	Estenose 70% <sup>†</sup>	AIT	Barbante	Sim
10	Feminino	92	Ω	Estenose 50%	AIT	Barbante	Sim
<del></del>	Masculino	22	۵	Estenose 50%	AVC menor	Barbante	Sim
12	Masculino	22	Ш	Normal	AIT	Barbante	Sim
13	Masculino	73	۵	Normal	AVC menor	Barbante	Não (9)
4	Masculino	29	Ω	Normal	AIT	Barbante	Não (22)
15	Feminino	88	Ω	Estenose 50%	Nenhum	Barbante	Sim
16	Masculino	09	۵	Normal	Nenhum	Barbante	Sim
17	Masculino	20	Ш	Estenose 70% <sup>‡</sup>	Nenhum	Barbante	Não (27)
18	Feminino	81	Ω	Normal	Nenhum	Barbante	Não (23)
19	Masculino	78	Ω	Estenose 50%	Nenhum	Barbante	Sim
20	Feminino	80	۵	Normal	Nenhum	Oclusão (42)	Sim
21	Feminino	53	Ш	Normal	Nenhum	Barbante	Sim
22	Feminino	82	Ш	Normal	Nenhum	Barbante	Sim
-	+ +			Č		5 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 -	

\* Ordem não cronológica; † Tratada por angioplastia com sucesso, 3 meses após início do acompanhamento; † Tratado por angioplastia com sucesso, 5 meses após início do acompanhamento. AVC: Acidente Vascular Cerebral; AIT: Ataque Isquêmico Transitório; E: Esquerdo; D: Direito; Barbante: sinal de fluxo filiforme na carótida.

### 4.2 Pacientes Sintomáticos

Este grupo foi composto de 24 pacientes, cujos eventos neurológicos ocorreram com média de 2,9 e mediana de três meses antes da intervenção endovascular.

Foram caracterizados da seguinte maneira:

- AVC ipsilateral menor: três casos.
- AVC ipsilateral maior: um caso.
- Ataque isquêmico transitório ipsilateral: 10 casos.
- Isquemia cerebral global: 10 casos.

Em relação à carótida contralateral, três pacientes possuíam oclusão já na apresentação inicial e um paciente foi submetido à angioplastia, por estenose assintomática maior que 70%, 14 dias após intervenção da carótida subocluída, sem quaisquer intercorrências (Quadro 4).

Quadro 4 - Eventos neurológicos dos pacientes sintomáticos

Carótida Evento Resultado do natralateral pré-tratamento tratamento	9OI	ICG Sucesso		ICG Sucesso		3%† AVC menor Sucesso	ICG Sucesso		%0 ICG Sucesso		AIT Sucesso								AVC	AVC menor AIT	AVC menor AIT ICG	AVC menor AIT ICG AIT	AVC menor AIT ICG AIT AIT	AVC menor AIT ICG AIT AIT ICG
Normal			Normal	Normal	D Estenose 50%	D Estenose 70% <sup>†</sup>	E Normal	D Ocluída	E Estenose 50%	Normal	D Normal	D Normal	E Normal	D Estenose 50%	D Estenose 50%	E Normal	D Normal		E Normal				Н	ш
(O)	H	58 E	71 E	99 E	65		71	79 D	09	53 E		78		99	65 D	59 E	O 09		Э 60	22	90 C 4 90 C 0	95 4 5 5 4 6 6 4 6 6 4 6 6 6 6 6 6 6 6 6	82 82 83 83	55 46 64 74
Caso #* Sexo	1 Feminino	2 Feminino	3 Masculino	4 Masculino	5 Masculino	6 Masculino	7 Masculino	8 Masculino	9 Masculino	10 Feminino	11 Masculino	12 Masculino	13 Feminino	14 Masculino	15 Masculino	16 Masculino	17 Masculino	18 Masculino						

\* Ordem não cronológica; † Tratado por angioplastia com sucesso, 14 dias após a angioplastia da carótida subocluída. AIT: Ataque Isquêmico Transitório; AVC: Acidente Vascular Cerebral; ICG: Isquemia Cerebral Global; E: Esquerdo; D: Direito; Sucesso: indica implante do *stent*; Falha: sem sucesso na intervenção endovascular.

# 4.3 Características da População Estudada

Não houve diferenças significativas, entre os pacientes com suboclusão com fluxo filiforme na carótida, sintomáticos e assintomáticos, no tocante à idade, ao sexo, ao lado acometido, à oclusão carotídea contralateral, ao índice de massa corpórea e ao diagnóstico de hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e nível sérico de colesterol *Lowdensity lipoprotein* (LDL) na apresentação inicial (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas dos grupos

	Todos os pacientes	Assintomáticos	Sintomáticos	Р
Idade (anos)	65,7±10,8	66,1±12,5	65,3±9,12	0,86
Sexo masculino	30 (65,2)	12 (54,5)	18 (75,0)	0,25
Lado esquerdo	24 (52,2)	11 (50,0)	13 (54,2)	1,0
Oclusão carotídea contralateral	3 (6,5)	0	3 (12,5)	0,23
Hipertensão arterial	40 (87,0)	18 (81,8)	22 (91,7)	0,29
Diabetes mellitus	16 (34,8)	09 (40,9)	07 (29,2)	0,53
Tabagismo	29 (69,0)	12 (54,5)	17 (85,0)	0,07
Dislipidemia	35 (76,1)	16 (72,7)	19 (79,2)	0,86
LDL inicial	107,4±33,8	109,4±36,2	105,5±32,0	0,83
Creatinina sérica (mg/dL)	1,02±0,2	0,96±0,2	1,09±0,2	0,03*
Índice de massa corpórea	24,8±3,2	24,0±3,2	25,6±3,0	0,15

Média ± desvio padrão para valores quantitativos; Número, com porcentagem entre parênteses, para dados qualitativos; \* Significativo; LDL: Low-density lipoprotein.

A creatinina sérica, a despeito da diferença entre os grupos, em ambos, encontrava-se dentro da faixa de normalidade.

Quanto ao hábito de tabagismo, não houve diferença entre pacientes sintomáticos e assintomáticos, porém permaneceu no limite para alcançar significância. Com uma amostra maior de pacientes, talvez a diferença entre os grupos se tornasse significativa, com maior prevalência de tabagismo em pacientes sintomáticos.

# 4.4 Acompanhamento e Sobrevida

O tempo médio de acompanhamento foi  $63.9 \pm 23.6$  meses. A taxa cumulativa de sobrevida para a totalidade do grupo foi de 80.4%, em 60 meses (erro padrão = 0.058). Pacientes assintomáticos, tratados clinicamente, tiveram sobrevida cumulativa de 81.8%, em 60 meses, enquanto pacientes sintomáticos, submetidos à intervenção, tiveram sobrevida cumulativa conjunta de 79.1%, no mesmo período (p=0.56, Gráfico 1).

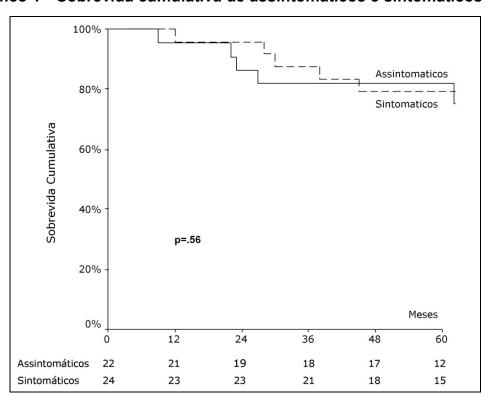


Gráfico 1 - Sobrevida cumulativa de assintomáticos e sintomáticos

# 4.5 Intervenção nos Pacientes Sintomáticos

Todos os 24 pacientes sintomáticos foram submetidos à intervenção na carótida subocluída pelo mesmo cirurgião.

Os procedimentos foram realizados com anestesia local em 11 pacientes e geral em 13 pacientes, sem diferenças pertinentes a complicações ou eventos neurológicos na comparação entre ambas as modalidades. O volume de contraste iodado utilizado foi em média 45,6 mL, com mediana de 50 mL.

Para estes 24 pacientes, a taxa de sucesso da angioplastia com implante de *stent* foi de 79,1% (19 dos 24 procedimentos). Em cinco pacientes, não foi possível ultrapassar toda a extensão da carótida subocluída, com interrupção do procedimento, sem quaisquer complicações imediatas.

A análise comparativa de características clínicas entre os pacientes sintomáticos, com e sem sucesso no implante de *stent*, não evidenciou diferenças significativas que pudessem justificar a impossibilidade de transpor a carótida subocluída (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes sintomáticos

	Todos os pacientes	Sucesso	Falha	Р
Idade (anos)	65,3±9,12	64,9±8,0	67,0±13,5	0,45
Sexo masculino	18 (75,0)	15 (78,9)	3 (60,0)	0,57
Lado esquerdo	13 (54,2)	10 (52,6)	3 (60,0)	1,0
Oclusão carotídea contralateral	3 (12,5)	2 (10,5)	1 (20,0)	0,52
Hipertensão arterial	22 (91,7)	18 (94,7)	4 (80,0)	0,38
Diabetes mellitus	7 (29,2)	6 (31,6)	1 (20,0)	1,0
Tabagismo	17 (85,0)	13 (68,4)	4 (80,0)	1,0
Dislipidemia	19 (79,2)	15 (78,9)	4 (80,0)	1,0
LDL inicial	105,5±32,0	109,7±33,0	89,6±24,7	0,24
Creatinina sérica (mg/dL)	1,09±0,2	1,10±0,2	1,06±0,3	0,69
Índice de massa corpórea	25,6±3,0	25,9±2,6	25,2±3,2	0,70

Média ± desvio padrão para valores quantitativos; Número, com porcentagem entre parênteses, para dados qualitativos; Sucesso: indica implante do *stent*; Falha: sem sucesso na intervenção endovascular; LDL: *Low-density lipoprotein*.

Um dos 19 pacientes que obtiveram sucesso no implante de *stent* apresentou monoparesia em membro superior, no pós-operatório imediato, com recuperação completa em três meses, permanecendo com o *stent* pérvio. Não ocorreram desfechos de infarto agudo do miocárdio ou morte, em até 30 dias, nestes 24 pacientes. Portanto, a taxa de desfecho primário no período perioperatório foi 4,2%.

Também não ocorreram desfechos secundários como sangramento, pseudoaneurisma ou hiperperfusão cerebral.

Durante o seguimento, dois dos 19 pacientes evoluíram com oclusão do *stent* (18 e 24 meses após a intervenção), um deles apresentando recorrência dos sintomas de isquemia cerebral global (Quadro 5). A taxa de perviedade cumulativa para os 19 procedimentos com sucesso foi de 89,4%, em 60 meses (erro padrão = 0,07).

Quadro 5 - Resultado do tratamento dos pacientes sintomáticos

o fim do ento ntervenção)							8)	8)														0)	
Sobrevida ao fim do seguimento (meses após a intervenção)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não (28)	Não (38)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não (30)										
Evento no seguimento (meses após a intervenção)	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	ICG (18)	ICG (0) <sup>†</sup>	AIT (3)	AVC menor (9)							
Carótida ipsilateral no seguimento (meses após a intervenção)	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Oclusão (24)	Oclusão (18)	Barbante	Barbante	Barbante							
Evento pós-tratamento imediato	Nenhum	AVC menor	Nenhum	Nenhum	901	Nenhum	Nenhum																
Resultado do tratamento	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Sucesso	Falha	Falha	Falha	- 1 - 1						
Caso #*	_	7	က	4	2	9	7	<sub>∞</sub>	တ	10	7	12	13	4	15	16	17	18	19	70	21	22	cc

\* Ordem não cronológica; † Persistência da isquemia cerebral global prévia à intervenção. AIT: Ataque Isquêmico Transitório; AVC: Acidente Vascular Cerebral; Sucesso: indica implante do *stent*; ICG: Isquemia Cerebral; Falha: sem sucesso na intervenção endovascular; Barbante: sinal de fluxo filiforme na carótida.

As angiotomografias realizadas no pós-operatório evidenciaram a resolução da estenose crítica nos pacientes tratados com sucesso, com retorno da relação de diâmetro ACI/ACC para valores maiores que 0,42. Portanto, nestes casos, o quadro de suboclusão foi resolvido e todas as carótidas tratadas com sucesso evoluíram para diâmetros iguais ou semelhantes aos de artérias normais (Figuras 6 a 9).

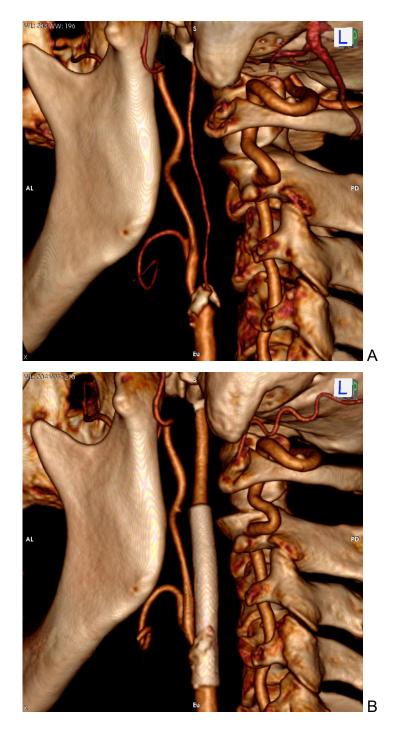


Figura 6 - (A) Angiotomografia pré-operatória e (B) Angiotomografia pós-operatória - paciente nº 3

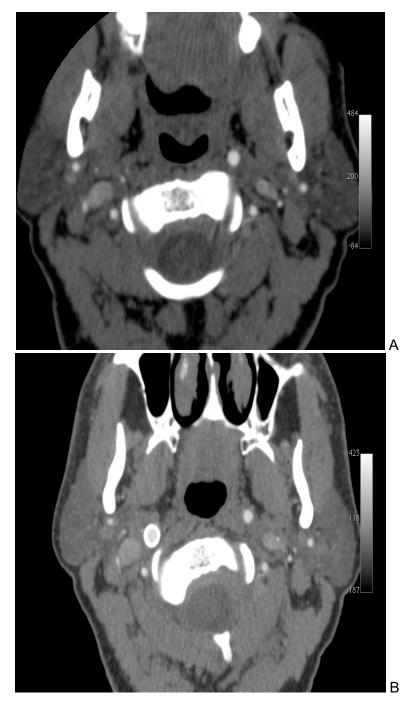


Figura 7 - (A) Angiotomografia pré-operatória e (B) Angiotomografia pós-operatória - paciente nº 5

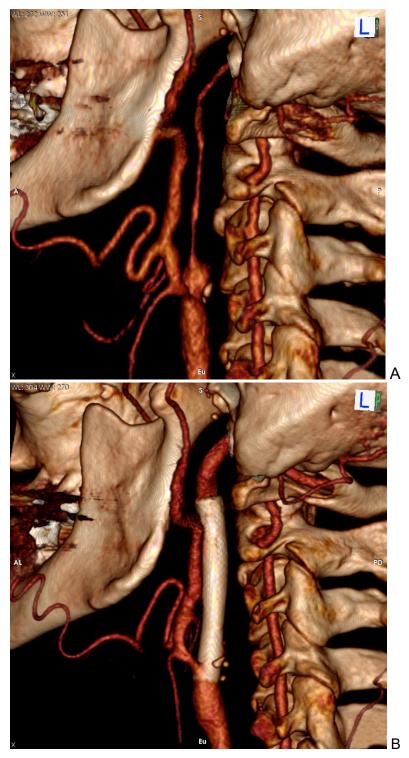


Figura 8 - (A) Angiotomografia pré-operatória e (B) Angiotomografia pós-operatória - paciente nº 9

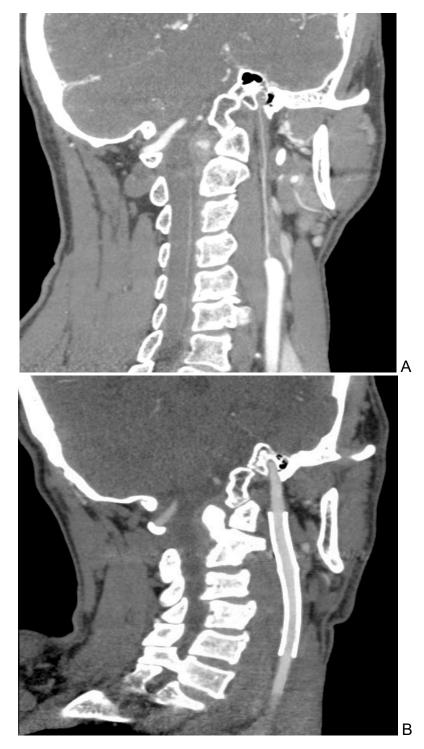


Figura 9 - (A) Angiotomografia pré-operatória e (B) Angiotomografia pós-operatória - paciente nº 15

Em cinco pacientes, não foi possível atravessar toda a extensão da carótida subocluída e, consequentemente, não foi implantado *stent*. Todos estes permaneceram com a carótida pérvia, após a tentativa de intervenção, mantendo o sinal do barbante (p=0,51, Gráfico 2), e apresentaram novos eventos neurológicos durante o acompanhamento de 60 meses.

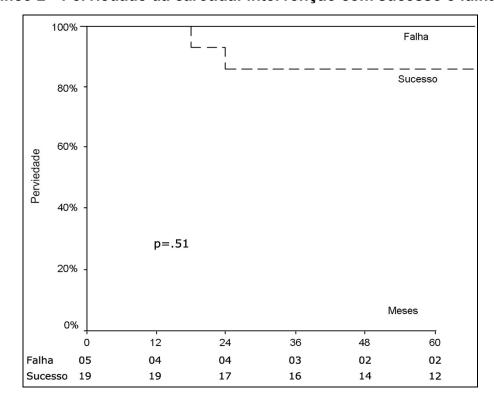


Gráfico 2 - Perviedade da carótida: intervenção com sucesso e falha

Dois pacientes persistiram com sintomas de isquemia cerebral global.

O terceiro, com quadro de AIT prévio, apresentou novo AIT ipsilateral já após três meses da tentativa de angioplastia. O quarto paciente, também com AIT prévio, apresentou AVC menor ipsilateral, após nove meses. O quinto apresentava isquemia cerebral global e, 12 meses após a tentativa sem sucesso, evoluiu com AVC maior ipsilateral que causou seu óbito.

Pacientes sintomáticos com sucesso na angioplastia da carótida subocluída apontaram sobrevida cumulativa de 89,4%, em 60 meses, enquanto os indivíduos sintomáticos nos quais não se obteve sucesso no implante de *stent* na carótida subocluída revelaram sobrevida cumulativa de 40,0%, no mesmo período (p=0,01, Gráfico 3).

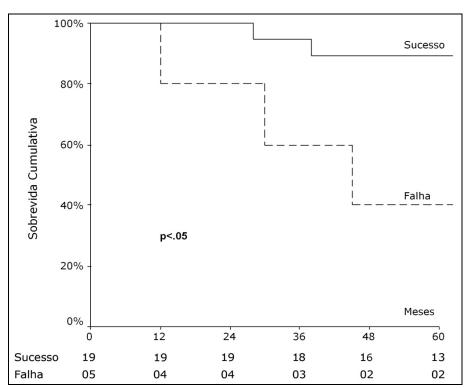


Gráfico 3 - Sobrevida cumulativa de sintomáticos: intervenção com sucesso e falha

# 4.6 Sobrevida Livre de Eventos Neurológicos

Nos pacientes sintomáticos submetidos à angioplastia com sucesso, (19/24 pacientes), a sobrevida livre de eventos neurológicos foi de 84,2%, em 60 meses: dois pacientes morreram de causas não relacionadas à doença cerebrovascular (incluindo o paciente que apresentou monoparesia

de membro superior no pós-operatório imediato), 28 e 38 meses após a angioplastia; outro paciente desenvolveu isquemia cerebral global após oclusão do *stent*, 18 meses após a angioplastia.

A sobrevida livre de eventos dos pacientes sintomáticos tratados com sucesso foi comparável à sobrevida livre de eventos neurológicos de 81,8%, em 60 meses, dos assintomáticos (22 pacientes), sendo que esses últimos foram tratados clinicamente.

Já os pacientes sintomáticos, nos quais não se alcançou sucesso na angioplastia (5/24 pacientes), tiveram sobrevida livre de eventos neurológicos de 0%, em 60 meses (Gráfico 4).

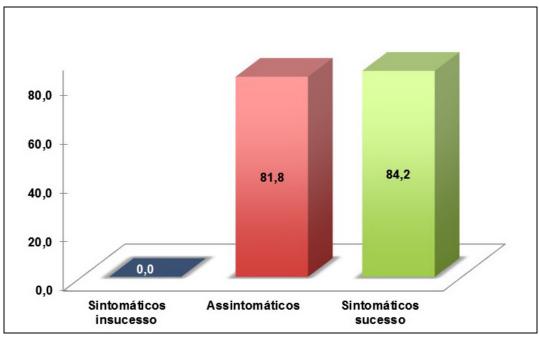


Gráfico 4 - Sobrevida livre de eventos neurológicos em 60 meses (em %)

Sintomáticos insucesso: sem sucesso na intervenção endovascular; Assintomáticos: tratados clinicamente; Sintomáticos sucesso: implante do *stent* com sucesso.

## 5.1 Fisiopatologia da Suboclusão Carotídea

A pressão de refluxo na carótida distal, medida durante endarterectomias, é maior em casos de suboclusão com sinal do barbante do que em estenoses convencionais<sup>51</sup>. Essa diferença pode ser explicada pela maior prevalência de colaterais visualizadas em angiografias de pacientes com suboclusão carotídea, quando comparada a pacientes com graus menos severos de estenose<sup>113</sup>.

Todavia, mesmo com essa maior pressão de refluxo na carótida interna, o fluxo sanguíneo cerebral e a reatividade cerebrovascular estão diminuídos em pacientes com suboclusão carotídea, em comparação a pacientes com graus menos severos de estenose<sup>26,76</sup>.

Son *et al.*<sup>45</sup>, Terada *et al.*<sup>54</sup> e González *et al.*<sup>98</sup>, a partir de testes funcionais, como tomografia computadorizada por emissão de fóton único, comprovaram hemodinâmica cerebral comprometida nos pacientes com suboclusão carotídea. Fluxo sanguíneo e reatividade vascular retornam aos valores normais após angioplastia carotídea, o que pode explicar a resolução, observada no presente estudo, do quadro de isquemia cerebral global nos pacientes em que se obteve sucesso com o tratamento intervencionista.

No entanto não há correlação precisa entre o comprometimento hemodinâmico cerebral na suboclusão carotídea, detectado por testes funcionais, e o risco de ocorrência de eventos neurológicos. Pacientes com

hemodinâmica cerebral comprometida podem permanecer assintomáticos, enquanto muitos pacientes sintomáticos apresentam testes funcionais normais<sup>45,54,98</sup>. Assim, a avaliação da hemodinâmica cerebral não apresenta acurácia suficiente e não tem papel definido na investigação de pacientes com suboclusão carotídea.

Especificamente com relação às colaterais intracranianas, a correlação da visualização destas, em exames de imagem, e hemodinâmica cerebral preservada não é tão lógica como aparenta.

Morgenstern *et al.*<sup>4</sup> mostraram colaterais intracranianas evidentes em 96% dos pacientes com suboclusão carotídea. As colaterais são conexões anatômicas preexistentes normais que são recrutadas para regiões de baixa pressão. Assim, a visualização dessas, em pacientes com suboclusão carotídea, é esperada como parte integrante do quadro clínico<sup>4</sup>.

Kluytmans *et al.*<sup>114</sup> e Ringelstein *et al.*<sup>115</sup> concluíram que a presença de circulação colateral para o hemisfério sintomático é sinal de compensação hemodinâmica, boa perfusão cerebral e menor risco de AVC.

Rutgers *et al.*<sup>116</sup>, de maneira oposta, asseveram que pacientes com maior circulação colateral para o hemisfério sintomático apresentam maior risco de AVC ipsilateral. A hipótese é que a presença das colaterais somente demonstra o comprometimento hemodinâmico.

Já Derdeyn *et al.*<sup>117</sup> e Henderson *et al.*<sup>113</sup> inferem que presença ou ausência de colaterais não tem qualquer correlação, positiva ou negativa, com risco de AVC.

Em resumo, a análise de colaterais intracranianas não tem poder discriminatório na decisão de se intervir ou não em pacientes com

suboclusão carotídea, pois não há consenso sobre possível papel protetor de eventos neurológicos ou indicador de exaustão hemodinâmica.

No presente estudo, a decisão sobre o tipo de tratamento empregado teve por base a presença ou não de eventos neurológicos, de modo análogo aos grandes estudos de doença carotídea. Assim, os pacientes que foram inclusos não foram submetidos a exames de custo elevado e disponibilidade reduzida, que, nestes casos específicos, teriam utilidade discutível e resultados inespecíficos.

#### 5.2 Estudos Sobre a Suboclusão Carotídea

Os estudos disponíveis na literatura médica sobre o tratamento endovascular da suboclusão carotídea apresentam uma ou mais das seguintes limitações: a) Tratam de modo indistinto pacientes sintomáticos e assintomáticos, que revelariam evoluções clínicas absolutamente diferentes; b) Agrupam carótidas com e sem sinal do barbante sob o termo genérico suboclusão, ou ainda nem informam quantos pacientes possuiriam esse grau de colapso distal; c) Analisam os dados retrospectivamente, com as limitações relacionadas a esse tipo de estudo; 4. Têm período curto de seguimento<sup>45,52,54,75,76,98-102,118</sup> (Quadro 6).

Nesses estudos, não é possível realizar análise pormenorizada de subgrupos porque não fornecem resultados individualizados para pacientes sintomáticos e assintomáticos<sup>74</sup>. Desse modo, é pequeno o conhecimento geral sobre a evolução e o tratamento endovascular da suboclusão carotídea com sinal do barbante.

Quadro 6 - Estudos sobre tratamento endovascular da suboclusão carotídea

Autor	Ano	Número de pacientes	Sintomas	Número de angioplastias	Sinal do barbante	Tempo de seguimento (meses)
Kashyap <i>et al.</i> <sup>118</sup>	2004	<b>~</b>	1 assintomático	~	_	9
Terada e <i>t al.</i> <sup>54</sup>	2006	20	17 sintomáticos 3 assintomáticos	20	18	24,8
Nikas <i>et al.</i> <sup>52</sup>	2010	25	20 sintomáticos 5 assintomáticos	25	25	12
Barker <i>et al.</i> <sup>102</sup>	2010	6	9 sintomáticos	O	O	12
Choi <i>et al.</i> <sup>101</sup>	2010	48	48 sintomáticos	50	∞	9
González et al. 98	2011	116	105 sintomáticos 11 assintomáticos	116	34	36
Spacek <i>et al.</i> <sup>75</sup>	2012	19	11 sintomáticos 8 assintomáticos	19	19	9
Ruiz-Salmerón <i>et al.</i> <sup>99</sup>	2013	54	40 sintomáticos 14 assintomáticos	54	Z	7-
Sakamoto <i>et al.</i> <sup>100</sup>	2013	14	10 sintomáticos 4 assintomáticos	14	Z	16,8
Oka <i>et al.</i> <sup>76</sup>	2013	15	10 sintomáticos 5 assintomáticos	15	Z	40
Son <i>et</i> al. <sup>45</sup>	2013	24	18 sintomáticos 6 assintomáticos	24	Z	16,7

NI: Não informado

Na literatura médica, as investigações clínicas de suboclusão carotídea não desenvolvem seguimento em longo prazo tão extenso como o apresentado neste estudo. Também, não existem publicações que apresentem número maior de carótidas com sinal do barbante (46 carótidas). Assim, a presente casuística é uma das maiores no tocante ao tratamento com angioplastia deste subtipo de suboclusão.

#### 5.3 Pacientes Assintomáticos

O padrão de circulação encefálica em humanos, com fluxo sanguíneo proveniente das carótidas internas e artérias vertebrais, pode permitir compensação hemodinâmica após a redução da perfusão cerebral, que ocorre com suboclusão de uma ou mais destas artérias. Dessa forma, existe ampla gama de manifestações clínicas, desde o paciente que permanece assintomático, passando por aquele com manifestações globais, até aquele que apresenta AVC extenso<sup>116</sup>.

Com relação aos pacientes assintomáticos, o *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS)<sup>89</sup> e o ACST<sup>90</sup> não identificaram suboclusões em seus subgrupos e, ao contrário dos estudos em pacientes sintomáticos, não evidenciaram benefício progressivamente maior da intervenção cirúrgica, conforme aumenta o grau de estenose, na faixa de 60% a 99%<sup>119</sup>. O pequeno benefício, em longo prazo, da endarterectomia em pacientes assintomáticos, o risco cirúrgico muito baixo nesses estudos, não reprodutíveis na rotina clínica habitual, e a evolução da terapia medicamentosa fazem com que a generalização de seus resultados para a prática diária seja questionável.

Estudos mais recentes, já com o advento da melhor terapia médica (best medical therapy), evidenciam o baixo risco de eventos neurológicos, com o tratamento clínico, em pacientes assintomáticos.

No Second Manifestations of Arterial Disease (SMART), o risco anual de AVC ipsilateral foi de 0,27%, em pacientes assintomáticos com estenose carotídea na faixa de 50% a 99% 120. Marquardt et al. 95 relataram risco anual de AVC ipsilateral de 0,34%, em pacientes assintomáticos submetidos à melhor terapia médica, na mesma faixa de estenose carotídea.

O fato de haver relatos na literatura médica com tratamento medicamentoso exclusivo apenas para pacientes com suboclusão carotídea sintomáticos<sup>4,6,59</sup> (Quadro 7) evidencia a escassez de dados e a lacuna no conhecimento dos resultados da melhor terapia médica em indivíduos assintomáticos<sup>2</sup>. Assim, o prognóstico e a história natural dos pacientes assintomáticos com suboclusão carotídea são desconhecidos<sup>26</sup>.

Quadro 7 - Estudos sobre tratamento clínico da suboclusão carotídea

Autor	Ano	Número de pacientes	Sintomas	Sinal do barbante	Tempo de seguimento (meses)
Morgenstern <i>et a</i> l. <sup>4</sup>	1997	28	58 sintomáticos	41	12
Rothwell <i>et al</i> . <sup>6</sup>	2003	47	47 sintomáticos	Ē	Z
Radak <i>et al</i> . <sup>59</sup>	2010	50	50 sintomáticos	Z	12

NI: Não informado

No presente estudo, nenhum paciente assintomático com suboclusão carotídea com sinal do barbante desenvolveu sintomas, em seguimento médio de 63,9 meses, com sobrevida de 81,8%, em 60 meses. A intervenção endovascular neste grupo de pacientes, aparentemente, não proporcionaria benefício adicional para prevenção de eventos neurológicos e expô-los-ia aos riscos inerentes ao procedimento.

O tratamento intervencionista na suboclusão carotídea com sinal do barbante, em princípio, deveria ser reservado somente aos pacientes sintomáticos. E, se nesses pacientes sintomáticos já há controvérsias quanto à indicação de intervenção cirúrgica, parece improvável que esta seria benéfica a pacientes assintomáticos com esse sinal angiográfico<sup>121</sup>.

O risco de desenvolvimento de eventos neurológicos é muito baixo em pacientes assintomáticos, mesmo que ocorra progressão da suboclusão carotídea para oclusão completa<sup>122</sup>. No presente estudo, três pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante, previamente assintomáticos, apresentaram progressão para oclusão durante o seguimento, sem apresentar quaisquer eventos neurológicos.

Achados semelhantes são encontrados em outros estudos na literatura médica. Entre 1990 e 2014, Yang et al.<sup>122</sup> analisaram dados de 3.681 pacientes com doença carotídea, submetidos a rastreamento anual com US-Doppler, em centros de prevenção de AVC no Canadá. Foram individuados 316 assintomáticos que evoluíram para oclusão carotídea durante o seguimento. Somente um paciente (0,3%) apresentou AVC no momento da oclusão e apenas três pacientes (0,9%) apresentaram evento ipsilateral durante o seguimento.

A maior parte das oclusões ocorreu antes dos centros de prevenção iniciarem protocolo de tratamento clínico mais intensivo. Assim, o risco de desenvolvimento de sintomas com a progressão para oclusão carotídea é muito menor que o risco de eventos relacionados à intervenção em si, quer seja angioplastia ou endarterectomia<sup>122</sup>. E, ainda, o tratamento clínico intensivo diminuiu significativamente o desenvolvimento de oclusão.

Hirt<sup>123</sup> analisou a evolução dos 1.469 pacientes tratados clinicamente no estudo ACST, com seguimento médio de cinco anos. Desses, 94 evoluíram para oclusão carotídea durante o acompanhamento, sendo que 82 permaneceram assintomáticos, 11 desenvolveram sintomas ipsilaterais diversos, como AIT e amaurose fugaz, e somente um paciente apresentou AVC em decorrência da oclusão carotídea.

Por isso, a prevenção de oclusão carotídea não deve ser indicação para implante de *stent* em pacientes assintomáticos<sup>122</sup>. Pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante assintomáticos são favorecidos, em longo prazo, pelo tratamento medicamentoso exclusivo.

Portanto, não há obrigação de se progredir na investigação, com exames mais específicos, quando pacientes assintomáticos apresentarem oclusão carotídea pela US-Doppler convencional. Afinal, mesmo que se confirme o diagnóstico de suboclusão, a melhor terapia médica é suficiente para prevenção de eventos neurológicos nessa população.

Estudos multicêntricos em andamento, como o *Carotid* Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial (CREST-2), não mostrarão novidades pertinentes ao tratamento da suboclusão carotídea com sinal do barbante em pacientes assintomáticos, haja

vista que, entre seus critérios de não inclusão, encontra-se, justamente, este sinal angiográfico<sup>124</sup>.

#### 5.4 Pacientes Sintomáticos

A comparação entre pacientes assintomáticos e sintomáticos, no presente estudo, revelou tendência não significativa à maior prevalência de tabagismo nesses últimos. Esta diferença, que talvez não tenha atingido significância em virtude do tamanho da amostra, poderia ser uma das causas de desenvolvimento de sintomas, por possível desestabilização da placa aterosclerótica.

Kangavari *et al.*<sup>125</sup> demonstraram que o tabagismo altera a composição da placa aterosclerótica carotídea a partir do aumento da proteólise e da expressão de metaloproteinases, com consequente lesão tecidual. Esta maior vulnerabilidade também foi individuada em placas ateroscleróticas coronarianas de fumantes<sup>126</sup>.

A amostra de sintomáticos também apresentou maior número de oclusões da carótida interna contralateral (três, nos sintomáticos, contra zero, nos assintomáticos), o que pode revelar maior gravidade da doença aterosclerótica e maior comprometimento da perfusão cerebral.

Assim, tais características clínicas podem ser causas ou, pelo menos, fatores contribuintes para o desenvolvimento de sintomas em pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante.

Na presença de eventos neurológicos, Ringelstein *et al.*<sup>53</sup> concluíram que suboclusão carotídea com sinal do barbante é uma emergência médica,

sendo mandatório realizar endarterectomia imediatamente após o diagnóstico. Também mostraram que a progressão para oclusão poderia, eventualmente, gerar novos eventos neurológicos em pacientes sintomáticos<sup>53</sup>.

Johansson *et al.*<sup>103</sup> relatam que o risco de recorrência de AVC em pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante é de 43%, em um mês. Nesse estudo, todos os pacientes apresentavam a carótida pérvia no momento do desenvolvimento dos sintomas, corroborando o pensamento daqueles que defendem intervenção em caráter emergencial para a prevenção de eventos neurológicos.

Ao contrário desses estudos, que defendem a intervenção imediata nos pacientes sintomáticos com suboclusão carotídea com sinal do barbante, outros também favorecem o tratamento cirúrgico dessa condição, porém de maneira eletiva.

No NASCET, o risco de AVC ipsilateral, em um ano, nos pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante, foi de 11,1% no grupo submetido a tratamento clínico (0% em um mês) e de 6,7% no grupo submetido à endarterectomia, tendo a operação proporcionado redução do risco relativo de 40%<sup>71</sup>.

Barker *et al.*<sup>102</sup> reportaram nove pacientes com sinal do barbante sintomáticos e não observaram novos eventos neurológicos no período de, em média, 45 dias entre o diagnóstico e a angioplastia com sucesso. Ao final de 12 meses de seguimento, não observaram desfechos de AVC, morte ou IAM nos pacientes.

O'Leary *et al.*<sup>55</sup> estudaram nove pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante sintomáticos tratados clinicamente. Entre eles, três pacientes evoluíram com AVC ipsilateral, entre três meses a um ano após o diagnóstico. Já entre os 25 pacientes com suboclusão com sinal do barbante sintomáticos, tratados por endarterectomia, somente dois apresentaram AVC ipsilateral no seguimento de um ano.

Portanto, a despeito da controvérsia relativa ao momento ideal para intervenção na suboclusão carotídea com sinal do barbante sintomática, esses estudos confirmam o benefício do tratamento cirúrgico nesse subgrupo particular, pelo menos em curto prazo<sup>52</sup>.

No presente estudo, todos os pacientes sintomáticos estavam com a carótida subocluída pérvia no momento da intervenção, de modo análogo ao estudo de Johansson *et al.*<sup>103</sup>, excluindo a progressão para oclusão como causa do evento neurológico. Foram submetidos à tentativa de angioplastia de maneira eletiva, sem necessidade de operação imediata, e não apresentaram quaisquer eventos focais neurológicos no período de, em média, três a quatro semanas desde o diagnóstico até o momento da intervenção. A progressão para oclusão da carótida subocluída, com consequente desenvolvimento de sintomas, é, aparentemente, evento de exceção.

A suboclusão carotídea com fluxo filiforme é relatada como possível sinal anatômico e funcional predisponente para eventos adversos perioperatórios (AVC, infarto agudo do miocárdio e morte)<sup>52</sup>. Porém, no presente estudo, o risco combinado desses eventos foi 4,2%, o que vai de encontro ao conceito de risco elevado para intervenção, principalmente pela

seleção para angioplastia somente de pacientes sintomáticos, logo, de maior risco para desfechos.

Este índice de eventos é compatível ao encontrado em estudos sobre tratamento endovascular de pacientes com suboclusão carotídea, sintomáticos e assintomáticos, que mostram taxas de desfechos perioperatórios que variam de 3,0% a 9,2%<sup>2,45,48,54,99</sup>. Também é comparável ao risco de eventos perioperatórios encontrados em pacientes com estenoses carotídeas convencionais sem suboclusão (50% a 99%), sintomáticos e assintomáticos, cujas taxas variam de 4,8% a 9,6%<sup>72,127-129</sup>.

Portanto, não há indícios de que a intervenção cirúrgica seja especialmente arriscada em pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante sintomáticos, e há evidências de bons resultados, em curto prazo, do tratamento endovascular nesses pacientes<sup>103</sup>.

No presente estudo, a falha em tratar os sintomáticos fez com que eles permanecessem sob risco de recorrência ou de apresentar novos eventos neurológicos em longo prazo. A sobrevida livre de eventos neurológicos, nesse grupo de pacientes, com falha da intervenção, foi de 0%, em 60 meses.

No grupo de pacientes sintomáticos, com sucesso na angioplastia, a sobrevida livre de eventos neurológicos foi de 84,2%, em 60 meses. A despeito de serem grupos diferentes, portanto, sem possibilidade de ser atribuída significância estatística, esta sobrevida livre de eventos foi equivalente à dos pacientes assintomáticos, que foram tratados clinicamente. E nos dois grupos, sintomáticos com sucesso e assintomáticos, a sobrevida livre de eventos foi muito discrepante daquela observada nos pacientes sintomáticos com insucesso na angioplastia.

Assim, o risco de eventos neurológicos futuros em pacientes com suboclusão com sinal do barbante sintomáticos, aparentemente, pode ser reduzido pela angioplastia carotídea com sucesso<sup>103</sup>.

Ao analisar especificamente os pacientes sintomáticos com e sem sucesso no implante de *stent*, não foi observada qualquer característica clínica que diferenciasse esses grupos. Portanto, a pior evolução, em longo prazo, dos pacientes com insucesso no implante do *stent* não pode ser atribuída a alguma doença sistêmica ou fator de risco, mas sim somente à própria suboclusão carotídea com fluxo sanguíneo filiforme.

Deve-se ter especial atenção com pacientes com isquemia cerebral global. Neste estudo, o paciente nº 23 apresentava esse quadro clínico e não houve sucesso na tentativa de angioplastia. Um ano após, apresentou AVC ipsilateral de grande extensão, vindo a falecer em decorrência deste evento neurológico. Portanto, a negligência aos sinais e sintomas de isquemia cerebral global, ou a não valorização deles, pode fazer com que pacientes com suboclusão carotídea sejam incorretamente classificados como assintomáticos e tratados clinicamente.

Pacientes com US-Doppler convencional com oclusão carotídea, na presença de eventos neurológicos, devem ser submetidos a exames mais específicos para avaliação de possível suboclusão com sinal do barbante. Pacientes sintomáticos com essa condição são beneficiados pela intervenção operatória com sucesso, com baixa morbidade perioperatória e sobrevida livre de eventos, em longo prazo, semelhante à de pacientes assintomáticos.

## 5.5 Escolha do Tipo de Tratamento Intervencionista

Pacientes com suboclusão carotídea possuem placas ateroscleróticas com menor núcleo lipídico, menor número de macrófagos e fibrose mais extensa, sendo caracterizadas por meio de dois tipos patológicos principais: oclusão por trombose com posterior recanalização ou estenose severa com densa fibrose<sup>60</sup>, condições desfavoráveis para realização de endarterectomia.

Outras características locais, como extensão da placa até porções mais distais, diâmetro arterial muito reduzido e, ocasionalmente, ausência de refluxo pela carótida interna, tornam discutível o papel da endarterectomia como padrão-ouro no tratamento da suboclusão carotídea. De fato, a taxa de ligaduras da carótida interna quando se realiza endarterectomia, na presença de suboclusão, pelas razões citadas, é bastante alta.

Greiner et al. 130 interviram cirurgicamente em 53 pacientes com suboclusão de carótida interna sintomáticos, tendo realizado 40 endarterectomias e 13 ligaduras (24,5% do total de operações). Após endarterectomia, ocorria aumento do fluxo sanguíneo cerebral de, em média, 114% do valor pré-operatório, com perviedade de 95%, em até 48 meses. O resultado no grupo operado com sucesso foi muito bom, porém houve taxa elevada de explorações cervicais que resultaram em ligaduras, e os autores não descreveram a evolução clínica desses pacientes. Também não conseguiram definir alguma característica, clínica ou anatômica, que distinguisse os casos com e sem sucesso na realização de endarterectomia.

Ascher *et al.*<sup>62</sup> trataram 12 pacientes com suboclusão carotídea, sintomáticos e assintomáticos sem diferenciação, e conseguiram realizar

endarterectomia em oito pacientes, sendo que os outros quatro foram submetidos à ligadura (33,3% do total de operações). Todos os 12 pacientes permaneceram assintomáticos no acompanhamento de, em média, oito meses. O curto período de acompanhamento e a inclusão de pacientes assintomáticos tornam difícil a interpretação dos resultados nessa casuística.

Do mesmo modo que no estudo de Greiner *et al*.<sup>130</sup>, as ligaduras no estudo de Ascher *et al*.<sup>62</sup> foram decorrentes do diâmetro muito reduzido da carótida interna, da dificuldade, no intraoperatório, de se obter refluxo distal adequado e de se conseguir leito arterial regular após a endarterectomia, visto que a placa aterosclerótica poderia estender-se até a base do crânio.

A despeito de não haver nenhum ensaio randomizado comparativo entre técnicas de tratamento da suboclusão carotídea, alguns estudos asseveram que para esses pacientes a endarterectomia e a angioplastia com *stent* assinalam taxas semelhantes de eventos perioperatórios, porém com maior risco de eventos neurológicos durante o seguimento, nos pacientes submetidos à endarterectomia<sup>2</sup>.

Em suma, no planejamento para intervenção cirúrgica na suboclusão com carotídea com sinal do barbante, são condições desfavoráveis para emprego de endarterectomia: a) Características histológicas da placa aterosclerótica; b) Extensão da placa até porções mais distais; c) Diâmetro arterial muito reduzido; d) Ausência ocasional de refluxo pela carótida interna; e) Alto índice de ligaduras de carótida na presença de sinal do barbante; f) Maior risco de eventos neurológicos no seguimento dos pacientes que são submetidos à operação aberta convencional².

Todas essas particularidades desencorajam a maioria dos cirurgiões a realizar endarterectomia na carótida interna na presença do sinal do barbante, considerando ainda que essa apresentação seja um dos critérios de não inclusão em grande parte dos estudos multicêntricos de doença carotídea<sup>2</sup>.

O aprimoramento dos materiais endovasculares, a utilização de dispositivos de proteção embólica, o refinamento da técnica e a crescente experiência dos cirurgiões melhoraram os resultados da angioplastia carotídea em longo prazo, especialmente, para pacientes de alto risco para a endarterectomia 131.

A natureza minimamente invasiva e a habilidade de tratar lesões que representam desafios para a operação aberta convencional são vantagens do tratamento endovascular<sup>97</sup>. As diretrizes de tratamento para pacientes sintomáticos, com alto risco para endarterectomia, indicam que o tratamento de escolha deve ser angioplastia<sup>7-10</sup>. Além disso, do mesmo modo que nos pacientes nos quais se realiza endarterectomia, a angioplastia bem-sucedida da suboclusão carotídea aumenta significativamente o fluxo sanguíneo cerebral e melhora a reatividade cerebrovascular<sup>76</sup>.

Porém, como poucos estudos avaliam de forma consistente a angioplastia com *stent* na suboclusão carotídea, não há conclusão definitiva sobre a melhor forma de tratamento para essa condição<sup>2</sup>.

Por todas essas razões, neste estudo, decidiu-se por realizar intervenção somente endovascular em pacientes com suboclusão com sinal do barbante, com objetivo de avaliar os resultados imediatos e a evolução

em longo prazo desse modo específico de tratamento, evitando os riscos relacionados à endarterectomia.

A taxa de sucesso da angioplastia na carótida subocluída com sinal do barbante foi de 79,1% no presente estudo. Diferentemente de registros com até 100% de sucesso na realização de angioplastia<sup>45,52,54,75,76,98,99,101,102,118</sup>, na presente casuística foram tratados por esta técnica, exclusivamente, os pacientes com suboclusão com sinal do barbante sintomáticos, enquanto aqueles incluem indistintamente pacientes com e sem sinal do barbante, sintomáticos e assintomáticos, portanto, com apresentações menos severas de doença, em análises, na maioria das vezes, retrospectivas.

O motivo do insucesso, em alguns casos, pode ser relacionado principalmente a causas anatômicas, visto que, neste estudo, não houve diferenças significativas nas características clínicas entre os pacientes com sucesso e falha no implante do *stent*.

Oclusão por trombose, com posterior recanalização, é mais frequente na suboclusão com sinal do barbante em comparação a graus menos severos de estenose<sup>60</sup>. Assim, pode-se explicar a razão da dificuldade de ultrapassar toda extensão da carótida e do menor grau de sucesso da angioplastia em alguns pacientes com fluxo filiforme na carótida, pois, provavelmente, são oclusões por trombose, que recanalizaram posteriormente<sup>60</sup>.

A ausência de recesso na porção inicial da carótida interna, que permite o apoio da bainha introdutora e facilita a passagem do fio guia pela carótida afilada, é um fator anatômico que também pode explicar o insucesso no implante de *stent* em alguns casos da presente casuística<sup>96</sup>.

Contudo a dificuldade técnica não se traduz em maior índice de complicações, mesmo com tentativas sem sucesso de passagem do dispositivo endovascular pela carótida subocluída. Na presente casuística, somente um paciente apresentou evento combinado de morte, AVC ou infarto agudo do miocárdio no período perioperatório, achado compatível com dados disponíveis, na literatura médica, para estenoses menos severas<sup>2,54,129</sup>.

Em vista da evolução tão desfavorável, observada ao fim do estudo, dos pacientes com falha da angioplastia, pode-se pensar em tentar realizar a endarterectomia de resgate da carótida subocluída quando não houver sucesso no implante do *stent*. No entanto deve-se atentar para o fato de que justamente os casos com insucesso do tratamento endovascular são aqueles nos quais há, em teoria, também, maior risco de insucesso com o emprego da endarterectomia, com potencial risco do procedimento cirúrgico terminar com ligadura da carótida interna.

## 5.6 Dispositivo de Proteção Embólica

O advento de dispositivos de proteção embólica melhorou os resultados da angioplastia carotídea. Kastrup *et al.*<sup>132</sup>, em 2003, já relatavam que o risco de AVC e morte diminuía de 5,5% para 1,8%, com a utilização desses. Conquanto ainda não se tenha chegado a um consenso sobre qual o dispositivo de proteção ideal, há entendimento que a sua utilização rotineira seja benéfica e mandatória durante a angioplastia da estenose carotídea<sup>133</sup>.

Na suboclusão carotídea, a escolha do tipo de dispositivo de proteção embólica, ou mesmo a sua utilização sistemática, é motivo de debate. Não há consenso devido à ausência de grandes estudos randomizados, sendo que a decisão é usualmente guiada pela preferência do cirurgião.

Existem três tipos de dispositivos de proteção embólica disponíveis para utilização: a) Dispositivo com preservação de fluxo sanguíneo (filtros distais); b) Dispositivo de oclusão proximal e c) Dispositivo de oclusão distal.

A maioria dos dispositivos utilizados nos estudos de suboclusão carotídea são os filtros distais. Com esse tipo de dispositivo, há necessidade de passagem pela lesão estenótica antes da sua abertura, são rígidos para artérias tortuosas e podem obstruir-se com partículas liberadas durante a angioplastia. No entanto preservam o fluxo anterógrado e permitem angiografias a qualquer momento durante o procedimento 133.

A abertura completa do filtro na carótida interna distal permite verificar a integridade da luz arterial e auxilia na escolha do diâmetro do *stent* a ser utilizado<sup>118</sup>. Deve-se levar em consideração que pode ser difícil a escolha correta do diâmetro do filtro em virtude da redução do diâmetro da carótida<sup>52</sup>. Em média, possuem poros de 100 μm, como o filtro utilizado no presente estudo, e dados de várias pesquisas mostram que mais de 60% dos êmbolos desprendidos durante a angioplastia podem ter menos de 60 μm, portanto, microembolização pode ocorrer mesmo com a utilização de qualquer um dos filtros disponíveis atualmente<sup>133</sup>.

Dispositivos de oclusão proximais são aplicados em pequena parcela dos estudos de suboclusão carotídea. Não necessitam ultrapassar a lesão

estenótica, entretanto, necessitam de bainha introdutora de maior diâmetro, podem comprometer a integridade da carótida comum, há estase ou inversão do fluxo sanguíneo na carótida interna e dificultam a realização de angiografias durante o procedimento<sup>133</sup>. Pelo maior perfil da bainha introdutora há maior prevalência de complicações no acesso arterial.

O dispositivo de oclusão distal necessita ultrapassar a lesão estenótica, interrompe o fluxo sanguíneo carotídeo, dificulta a angiografia durante o implante do *stent* e pode, ainda, causar dissecção e espasmo da carótida interna<sup>133</sup>. A despeito de possuírem vantagem teórica em relação aos filtros distais, de virtualmente impedirem a microembolização durante o implante do *stent*, acredita-se que os filtros são mais eficazes dado o risco de micropartículas maiores que 60 µm escaparem durante a desinsuflação do balão distal, em decorrência de aspiração inadequada nas margens de contato com o endotélio carotídeo<sup>133</sup>.

El-Koussy *et al.*<sup>134</sup> avaliaram com RM pacientes submetidos à angioplastia carotídea que utilizaram filtros distais ou balões de oclusão proximais e não encontraram diferença estatisticamente significativa no número de novas lesões cerebrais entre os grupos.

Zahn *et al.*<sup>135</sup> não observaram diferenças significativas na taxa de eventos clínicos perioperatórios entre os pacientes que utilizaram filtro distal ou balão de oclusão distal.

lyer *et al.*<sup>136</sup>, em estudo multicêntrico retrospectivo, avaliaram 3.160 angioplastias carotídeas, com utilização de nove tipos de filtros distais, além de dispositivos de oclusão proximal e distal. Não houve diferença no risco de eventos perioperatórios no tocante à utilização de quaisquer modelos.

Ruiz-Salmerón *et al.*<sup>99</sup> submeteram pacientes com suboclusões carotídeas à RM de crânio após angioplastia. Confirmaram que tanto o filtro distal quanto o balão de oclusão proximal fornecem proteção relativa para microembolização, que na maioria das vezes é assintomática, evidenciando o quanto a escolha desses ainda é tópico controverso<sup>137</sup>.

No presente estudo, todos os pacientes submetidos à angioplastia utilizaram dispositivo de proteção embólica do tipo filtro distal, sem quaisquer complicações relacionadas ao implante ou à sua retirada, com bons resultados.

## 5.7 Síndrome de Hiperperfusão

A síndrome de hiperperfusão cerebral após intervenção na carótida estenosada, embora rara, é fenômeno bem conhecido. Descrita originalmente após endarterectomia da carótida, ocorre também após angioplastia com implante de *stent*.

É classicamente descrita como *deficit* neurológico que ocorre dias após o procedimento, acompanhada por hipertensão severa e precedida por cefaleia intensa. Na verdade, envolve um espectro de apresentações clínicas, variando desde cefaleia unilateral, convulsões, *deficits* neurológicos focais até hemorragia intracerebral.

O mecanismo exato de desenvolvimento dessa síndrome é desconhecido. Aparentemente, está relacionado ao aumento regional do fluxo sanguíneo cerebral, secundário à perda da autorregulação cerebral<sup>138</sup>. Henderson *et al.*<sup>139</sup> relataram que o risco de síndrome de hiperperfusão,

após endarterectomia ou angioplastia com *stent*, tende a ser elevado em pacientes com comprometimento hemodinâmico severo. Assim, pacientes tratados por suboclusão carotídea estão entre aqueles com maior risco de desenvolvimento dessa síndrome.

O estudo de Choi *et al.*<sup>101</sup> confirma esse achado, pois a síndrome de hiperperfusão foi a causa mais comum e séria de eventos adversos. Entre 48 pacientes tratados por suboclusão carotídea, quatro desenvolveram hiperperfusão. Esses quatro apresentaram algum grau de sangramento intracerebral, sendo que dois deles evoluíram com AVC menor, um com AVC maior e outro evoluiu para o óbito.

Ruiz-Salmerón *et al.*<sup>99</sup> trataram 54 pacientes com suboclusão carotídea com angioplastia com implante de *stent*. Três pacientes, previamente sintomáticos, apresentaram hemorragia intracraniana em até um mês após o procedimento, decorrente de hiperperfusão, sendo que todos evoluíram a óbito. Como fatores predisponentes para essa síndrome estão o tratamento de estenoses carotídeas críticas, doença obstrutiva severa contralateral, hipertensão no perioperatório e anticoagulação excessiva<sup>99</sup>. Os óbitos descritos ocorreram nos primeiros dois anos de experiência dos autores. Assim que diminuíram a dose de anticoagulante administrado e priorizaram o controle pressórico perioperatório não ocorreram mais eventos de hiperperfusão.

De fato, o controle clínico minucioso perioperatório parece influenciar o desenvolvimento dessa complicação. Ascher *et al.*<sup>62</sup>, ao tratarem por endarterectomia 8 pacientes com suboclusão, não observaram casos de

hiperperfusão. Terada *et al.*<sup>54</sup> trataram 20 pacientes com suboclusão carotídea, na maioria sintomáticos, e também não constataram eventos. Concluíram que o risco de desenvolver essa síndrome, nos pacientes com suboclusão carotídea, não é mais alto em comparação a graus menos severos de estenose carotídea.

Esses achados vão ao encontro dos resultados obtidos no presente estudo, pois nenhum paciente tratado com sucesso desenvolveu síndrome de hiperperfusão. Do mesmo modo que descrito por Ruiz-Salmerón<sup>99</sup>, priorizou-se a anticoagulação controlada, evitando dose excessiva, e o controle rigoroso pressórico perioperatório, o que provavelmente pode explicar a ausência dessa complicação.

#### 5.8 Retorno da Carótida ao Diâmetro Normal

A maioria dos casos de suboclusão com sinal do barbante decorre de colapso arterial verdadeiro, com redução do diâmetro externo da carótida. A despeito do aspecto angiográfico, com colapso da luz, a carótida interna distal à estenose, frequentemente, não é afetada e é revascularizada com sucesso assim que a estenose proximal é resolvida<sup>140</sup>.

Estudos prévios de pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante, tratados por endarterectomia, já evidenciavam que, assim que resolvida a estenose crítica proximal, a carótida distal se dilatava naturalmente, retornando ao seu diâmetro normal<sup>51,53</sup>. Estudos mais recentes, de angioplastia com implante de *stent*, confirmam esse achado. O fluxo sanguíneo na carótida interna subocluída aumenta significativamente

após a intervenção, fazendo com que recupere seu diâmetro normal imediatamente ou ao longo de poucas semanas<sup>76</sup>.

No presente estudo, todas as carótidas tratadas com sucesso retornaram ao seu diâmetro normal (relação ACI/ACC maior que 0,42), em até dois meses após a angioplastia com implante de *stent*. Essa normalização do diâmetro da carótida interna após o tratamento com sucesso pode ser demonstrada tanto por angio-TC quanto por US-Doppler convencional<sup>62,69</sup>.

## 5.9 Reestenose e Oclusão Pós-Intervenção

A ocorrência de nova estenose ou oclusão, após endarterectomia carotídea ou angioplastia com implante de *stent*, varia de 5% a 20%, dependendo de qual critério utilizado para definição de reestenose e de qual é a duração do seguimento<sup>141</sup>.

A reestenose que ocorre nos primeiros 36 meses de seguimento, frequentemente, é decorrente de hiperplasia miointimal e não é associada a eventos neurológicos<sup>142-144</sup>. Como reestenose assintomática, usualmente, apresenta evolução benigna e há propensão para novas recorrências, a conduta, para tais pacientes, é, de maneira geral, expectante.

Já as estenoses recorrentes documentadas após seguimento prolongado sugerem a possibilidade de nova lesão aterosclerótica. Portanto, na ausência de estudos histopatológicos, a partir de 36 meses após a intervenção, pressupõe-se que a causa da reestenose seja nova placa aterosclerótica 144,145.

Com relação a estenoses carotídeas sem suboclusão, no CREST, foram tratados pacientes sintomáticos e assintomáticos, com estenoses de 50% a 99%. No grupo de angioplastia com implante de *stent*, a taxa de reestenose superior a 70% ou oclusão foi de 6,0%, em dois anos<sup>141</sup>.

Já no estudo *Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy* (SPACE), somente com pacientes sintomáticos com estenoses de 70% a 99% sem suboclusão, a taxa de reestenose superior a 70% ou oclusão, naqueles submetidos à angioplastia com implante de *stent*, foi de 11,1%, em dois anos. Mais da metade das reestenoses (51,9%) deu-se nos primeiros seis meses após o procedimento<sup>146</sup>.

A taxa de reestenose após angioplastia com implante de *stent* aparenta ser similar entre esses pacientes, tratados por estenoses carotídeas sem suboclusão, em comparação aos pacientes tratados por suboclusão<sup>54</sup>.

Koutsoumpelis *et al.*<sup>2</sup> analisaram pacientes com suboclusão carotídea, tratados por angioplastia, e encontraram taxa de reestenose e oclusão de 5,3%, num tempo de seguimento médio de 23,1 ± 13,5 meses, porém com casuística que somava pacientes com e sem sinal do barbante e que agregava pacientes sintomáticos e assintomáticos, sem diferenciação. Nesse grupo de pacientes, a taxa de reestenose foi semelhante àquela obtida com pacientes tratados por estenose sem suboclusão<sup>2</sup>.

No presente estudo, com intervenção somente em pacientes sintomáticos com suboclusão carotídea com sinal do barbante, a taxa de reestenose e oclusão foi de 10,6%, em seguimento de 60 meses. Dois pacientes evoluíram com oclusão do *stent*, aos 18 e 24 meses após a intervenção.

Em virtude do tempo decorrido, pode-se supor que as duas oclusões neste estudo foram decorrentes de hiperplasia miointimal. Um dos pacientes que evoluiu com oclusão do *stent* apresentava, previamente à angioplastia, isquemia cerebral global, um comprometimento hemodinâmico cerebral. Enquanto o *stent* estava pérvio, o paciente permaneceu assintomático, voltando a apresentar sintomas após a oclusão.

Já o segundo paciente, previamente ao tratamento endovascular, havia apresentado evento focal (AVC menor). Permaneceu assintomático em acompanhamento prolongado, mesmo após a oclusão do *stent*, o que reforça a hipótese de evento embólico prévio.

## 5.10 Limitações do Estudo

O presente estudo não foi randomizado e, por isso, comparações mais aprofundadas e análises com significância estatística entre os grupos de pacientes não puderam ser realizadas.

Todos os casos que foram inclusos neste estudo foram operados pelo mesmo cirurgião, com grande experiência no tratamento endovascular da doença carotídea, sendo que, na prática clínica habitual, os pacientes podem ser submetidos à intervenção por especialistas com menor perícia ou em curva de aprendizagem, portanto, com maior risco de eventos adversos.

Por se tratar de pesquisa, todos os pacientes foram acompanhados mais estritamente e com regularidade para controle de fatores de risco, o que é difícil de obter na realidade dos serviços de saúde pública.

- a) Pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante assintomáticos são favorecidos, em longo prazo, pelo tratamento medicamentoso exclusivo.
- b) Pacientes com suboclusão carotídea com sinal do barbante sintomáticos beneficiam-se, em longo prazo, da angioplastia com implante de *stent*.

# Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido



## HOSPITAL DAS CLÍNICAS

# DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO CAIXA POSTAL, 8091 - SÃO PAULO - BRASIL

# TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

_							
	I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO	DO SUJEITO E	A PESQUISA	OU RES	PONSÁVEI	_ LEGAI	-
1.	NOME DO PACIENTE :						
	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	DE Nº :			. SEXO :	$M\;\square$	F□
	DATA NASCIMENTO:/					_	
	ENDEREÇO BAIRRO:						
	CEP:						
<b>2</b> .l	RESPONSÁVEL LEGAL						
	NATUREZA (grau de parenteso						
	DOCUMENTO DE IDENTIDAD	DE Nº :			. SEXO :	$M \; \square$	F□
	DATA NASCIMENTO.:/	/					
	ENDEREÇO:BAIRRO:		N°	) DE:	APTC	):	
	CEP:						
_	II - DADOS	S SOBRE A PE	SQUISA CIEN	TÍFICA			
1.	TÍTULO DO PROTOCOLO E obtidos no tratamento dos pa						ados
	PESQUISADOR: Dr. Celso Rio CARGO/FUNÇÃO: Médico UNIDADE DO HCFMUSP: Ciru	INSC	RIÇÃO CON	SELHO	REGIONA	L Nº 93	846
2.	AVALIAÇÃO DO RISCO DA PE	ESQUISA:					
	SEM RISCO ()	RISCO I	MÍNIMO	()	RISCO I	MÉDIO	(X)
	RISCO BAIXO ()	RISCO I	MAIOR ()				
	(probabilidade de que o individadia do estudo)	íduo sofra alg	jum dano co	mo cons	equência	imediat	a ou
3.	DURAÇÃO DA PESQUISA : 3	anos					

## III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

A artéria carótida é uma das principais responsáveis pela irrigação do cérebro. Pacientes com suboclusão (fechamento parcial) da carótida podem ser incorretamente classificados como portadores de carótida totalmente ocluída (fechada) através de ultrassonografia, pois o fluxo sanguíneo é tão pequeno que não é detectado. Assim o paciente que possui esta condição está sujeito a evoluir para oclusão completa e nesse momento evoluir com acidente vascular cerebral (derrame). Esta pesquisa tem por objetivo esclarecer se o vaso está ou não totalmente fechado e proporcionar tratamento adequado antes que ocorra esta complicação.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

O paciente será encaminhado ao setor de radiologia onde fará dois exames: uma ultrassonografia em que recebe uma substância na veia (contraste ultrassonográfico) para podermos avaliar se existe fluxo pequeno de sangue na carótida, sendo a função do contraste aumentar a possibilidade de visualização de fluxo sanguíneo; e uma tomografia computadorizada, também com recebimento de substância na veia (contraste iodado) para confirmar se existe fluxo. No caso de não haver fluxo sanguíneo na carótida o paciente continuará sendo acompanhado no ambulatório da cirurgia vascular, sendo tratado com remédios e acompanhado regularmente por médico, pois não há possibilidade de desobstruir este vaso. No caso de haver fluxo sanguíneo o paciente com sintomas pode ser submetido a procedimento de angioplastia para tentar desobstruir este vaso e fazer com que o sangue possa fluir normalmente para o cérebro.

### 3. desconfortos e riscos esperados

No caso dos exames a utilização do contraste pode ocasionar dor discreta no local da punção, dor de cabeça, náuseas e vômitos. Raramente pode causar reações alérgicas mais graves, como parada cardíaca, sendo que nosso hospital possui todos os recursos para tratar estas reações.

No caso de realização da angioplastia da carótida podem acontecer as mesmas reações, pela utilização do contraste. A anestesia pode ser local ou geral e o paciente será acompanhado durante todo o procedimento por anestesista. Também pode ocorrer dor no local da punção do cateterismo (virilha), hematoma e existe risco pequeno de desenvolver derrame cerebral durante o procedimento, porém o risco de desenvolver este derrame é maior se não operarmos e por isso indicamos a angioplastia.

- 4. benefícios que poderão ser obtidos
  - Determinação com certeza do tipo de obstrução da carótida, além da possibilidade de receber tratamento que diminui o risco de ter derrame cerebral no futuro.
- **5**. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo No momento não.

## IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

- acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. Sim
- liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
   Sim
- salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Sim
- disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
   Sim
- viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

# V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Celso Ricardo Bregalda Neves Prédio dos ambulatórios 6º andar Bloco 7B Av Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 355 Cerqueira César - 05403-000 São Paulo – Brasil

Tel. Hospital: (0xx11) 3069-6487 / 3069-6426 Tel. Consultório: (0xx11) 3123-5606 / 3237-0715

Tel. Celular: (0xx11) 8379-7997

# VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa São Paulo, de de 20 . assinatura do sujeito da pesquisa assinatura do pesquisador ou responsável legal (carimbo ou nome Legível)

8 REFERÊNCIAS

- 1. Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26(8):2086-94.
- Koutsoumpelis A, Kouvelos G, Peroulis M, Tzilalis V, Matsagkas M.
   Surgical and endovascular intervention on internal carotid artery near occlusion. *Int Angiol.* 2015; 34(2):172-81.
- Giannoukas AD, Labropoulos N, Smith FC, Venables GS, Beard JD.
   Management of the near total internal carotid artery occlusion. Eur J
   Vasc Endovasc Surg. 2005; 29(3):250-5.
- Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, Eliasziw M, Barnett HJ, Grotta JC.
   The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Neurology. 1997; 48(4):911-5.
- 5. Rothwell PM, Warlow CP. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke. 2000; 31(3):622-30.

- Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP, Collaboration ECSTs.
   Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial.
   Stroke. 2003; 34(2):514-23.
- 7. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/ SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Circulation. 2011; 124(4):e54-130.
- 8. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg.* 2011; 54(3):e1-31.

- 9. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32(22):2851-906.
- Bladin C, Chambers B, Crimmins D, et al. Guidelines for patient selection and performance of carotid artery stenting. *Intern Med J*. 2011; 41(4):344-7.
- 11. Clarke E. Apoplexy in the Hippocratic writings. *Bull Hist Med.* 1963; 37:301-14.
- 12. Pepper OHP. Babel in Medicine. *Proc Am Philos Soc.* 1950; 94(4):364-8.
- 13. Willis T. Instructions and prescriptions for curing the apoplexy. In:

  Pordage S (Ed.). *The London Practice of physic or the whole practical*part of physic. London: Dring T, Harper C, Leigh J & Martyn S; 1679.
- 14. Virchow R. Thrombose und embolie. Gefässentzündung und septische Infektion. In: Virchow R Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn; 1856:219-732.
- 15. Kussmaul A. Zwei Fälle von spontaner, allmäliger Verschliessung grosser Halsarterienstämme. *Deutsche Klin*. 1872; 24:461-73.

- Chiari H. Ueber das Verhalten des Teilungswinkels der Carotis communis bei der Endarteriitis chronic deformans. Verh Dtsch Ges Pathol. 1905; 9:326-30.
- 17. Fisher CM. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1951; 65(3):346-77.
- 18. Fisher CM, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1951; 10(1):92-4.
- Dos Santos JC. Sur la desobstruction des thromboses artérielles anciennes. Mem Acad Chir (Paris). 1947; 73(18-19):409-11.
- Strully KJ, Hurwitt ES, Blankenberg HW. Thrombo-endarterectomy for thrombosis of the internal carotid artery in the neck. *J Neurosurg*. 1953; 10(5):474-82.
- DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. *JAMA*. 1975; 233(10):1083-5.
- 22. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J*. 2001; 22(15):1256-306.

- 23. Omae T, Mayzel-Oreg O, Li F, Sotak CH, Fisher M. Inapparent hemodynamic insufficiency exacerbates ischemic damage in a rat microembolic stroke model. *Stroke*. 2000; 31(10):2494-99.
- Derdeyn CP, Grubb RL, Jr., Powers WJ. Indications for cerebral revascularization for patients with atherosclerotic carotid occlusion. Skull Base. 2005; 15(1):7-14.
- 25. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(15):8880-5.
- 26. Johansson E, Fox AJ. Carotid Near-Occlusion: A Comprehensive Review, Part 2-Prognosis and Treatment, Pathophysiology, Confusions, and Areas for Improvement. AJNR Am J Neuroradiol. 2016; 37(2):200-4.
- 27. Connolly JE, Stemmer EA. Endarterectomy of the external carotid artery. Its importance in the surgical management of extracranial cerebrovascular occlusive disease. *Arch Surg.* 1973; 106(6):799-802.
- 28. Hertzer NR. External carotid endarterectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; 153(2):186-90.
- 29. Barnett HJ, Peerless SJ, Kaufmann JC. "Stump" on internal carotid artery--a source for further cerebral embolic ischemia. *Stroke*. 1978; 9(5):448-56.

- 30. Kumar SM, Wang JC, Barry MC, Farrell L, Kelly CJ, Fitzgerald PH, Leahy A, Hayes DB. Carotid stump syndrome: outcome from surgical management. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;21(3):214-9.
- 31. Naylor AR, Bell PR, Bolia A. Endovascular treatment of carotid stump syndrome. *J Vasc Surg.* 2003; 38(3):593-5.
- Krupski WC. Management of extracranial cerebrovascular disease. In: Rutherford RB, (Ed.). *Vascular Surgery*. 6<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.1879-1896.
- Deweese JA, May AG, Lipchik EO, Rob CG. Anatomic and hemodynamic correlations in carotid artery stenosis. *Stroke*. 1970; 1(3):149-57.
- 34. Gao P, Chen ZQ, Jiao LQ, Ling F. The correlation of carotid plaque pathohistologic features and neurological symptoms: a meta-analysis of observational studies. *Neurol India*. 2007; 55(2):122-9.
- 35. Hackam DG. Prognosis of Asymptomatic Carotid Artery Occlusion: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1253-1257.
- 36. Torvik A. The pathogenesis of watershed infarcts in the brain. *Stroke*. 1984;15(2):221-223.
- 37. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991; 325(7):445-53.
- 38. Fox AJ. How to measure carotid stenosis. *Radiology*. 1993; 186(2):316-8.

- Lippman HH, Sundt TM, Jr., Holman CB. The poststenotic carotid slim sign: spurious internal carotid hypolasia. *Mayo Clin Proc.* 1970; 45(11):762-7.
- 40. Mehigan JT, Olcott C. The carotid "string" sign. Differential diagnosis and management. *Am J Surg*. 1980; 140(1):137-43.
- 41. Bazan HA. Carotid String Sign Is Not Necessarily a Functional Occlusion: Admit, Anticoagulate, and Revascularize Urgently. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 75(7):1110.
- 42. Chen CJ, Chen ST, Hsieh FY, Wang LJ, Wong YC. Hypoplasia of the internal carotid artery with intercavernous anastomosis. *Neuroradiology*. 1998;40(4):252-4.
- 43. Okahara M, Kiyosue H, Mori H, Tanoue S, Sainou M, Nagatomi H. Anatomic variations of the cerebral arteries and their embryology: a pictorial review. *Eur Radiol*. 2002; 12(10):2548-2561.
- 44. Sekhar LN, Heros RC, Lotz PR, Rosenbaum AE. Atheromatous pseudo-occlusion of the internal carotid artery. *J Neurosurg*. 1980; 52(6):782-9.
- 45. Son S, Choi DS, Kim SK, Kang H, Park KJ, Choi NC, Kwon OY, Lim BH. Carotid artery stenting in patients with near occlusion: a single-center experience and comparison with recent studies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115(10):1976-81.

- 46. El-Saden SM, Grant EG, Hathout GM, Zimmerman PT, Cohen SN, Baker JD. Imaging of the internal carotid artery: the dilemma of total versus near total occlusion. *Radiology*. 2001; 221(2):301-8.
- 47. Martin MA, Marotta TR. Vasa vasorum: another cause of the carotid string sign. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999; 20(2):259-62.
- 48. Gil-Peralta A, González A, González-Marcos JR, Mayol A, Boza F, Ruano J, Cayuela A. Internal carotid artery stenting in patients with symptomatic atheromatous pseudo-occlusion. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17 Suppl 1:105-12.
- 49. Fujimoto S, Toyoda K, Kishikawa K, Inoue T, Yasumori K, Ibayashi S, Iida M, Okada Y. Accuracy of conventional plus transoral carotid ultrasonography in distinguishing pseudo-occlusion from total occlusion of the internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 22(2-3):170-6.
- Ogata T, Yasaka M, Kanazawa Y, Wakugawa Y, Inoue T, Yasumori K,
   Kitazono T, Okada Y. Outcomes associated with carotid pseudoocclusion. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 31(5):494-8.
- 51. Archie JP. Carotid endarterectomy when the distal internal carotid artery is small or poorly visualized. *J Vasc Surg*. 1994; 19(1):23-30.
- 52. Nikas DN, Ghany MA, Stabile E, Sorropago G, Saccá S, Favero L, Zakaryan N, Reimers B, Rubino P. Carotid artery stenting with proximal cerebral protection for patients with angiographic appearance of string sign. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3(3):298-304.

- 53. Ringelstein EB, Berg-Dammer E, Zeumer H. The so-called atheromatous pseudoocclusion of the internal carotid artery. A diagnostic and therapeutical challenge. *Neuroradiology*. 1983; 25(3):147-55.
- 54. Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Tsumoto T, Yamaga H, Itakura T. Endovascular treatment for pseudo-occlusion of the internal carotid artery. *Neurosurgery*. 2006; 59(2):301-9.
- 55. O'Leary DH, Mattle H, Potter JE. Atheromatous pseudo-occlusion of the internal carotid artery. *Stroke*. 1989; 20(9):1168-73.
- 56. Fürst G, Saleh A, Wenserski F, Malms J, Cohnen M, Aulich A, Neumann-Haefelin T, Schroeter M, Steinmetz H, Sitzer M. Reliability and validity of noninvasive imaging of internal carotid artery pseudo-occlusion. *Stroke*. 1999; 30(7):1444-9.
- 57. Bowman JN, Olin JW, Teodorescu VJ, Carroccio A, Ellozy SH, Marin ML, Faries PL. Carotid artery pseudo-occlusion: does end-diastolic velocity suggest need for treatment? *Vasc Endovascular Surg.* 2009; 43(4):374-8.
- 58. Mansour MA, Mattos MA, Hood DB, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Ramsey DE, Sumner DS. Detection of total occlusion, string sign, and preocclusive stenosis of the internal carotid artery by color-flow duplex scanning. *Am J Surg.* 1995; 170(2):154-8.

- 59. Radak DJ, Tanaskovic S, Ilijevski NS, Davidovic L, Kolar J, Radak S, Otasevic P. Eversion carotid endarterectomy versus best medical treatment in symptomatic patients with near total internal carotid occlusion: a prospective nonrandomized trial. *Ann Vasc Surg.* 2010; 24(2):185-9.
- 60. Hirata Y, Sakata N, Inoue T, Yasumori K, Yasaka M, Okada Y. Histopathological features with angiographic correlates of internal carotid artery pseudo-occlusion: impact of plaque compositions Clinical article. *J Neurosurg*. 2011; 115(2):350-8.
- 61. Kniemeyer HW, Aulich A, Schlachetzki F, Steinmetz H, Sandmann W. Pseudo- and segmental occlusion of the internal carotid artery: a new classification, surgical treatment and results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996; 12(3):310-20.
- 62. Ascher E, Markevich N, Hingorani A, Kallakuri S. Pseudo-occlusions of the internal carotid artery: a rationale for treatment on the basis of a modified carotid duplex scan protocol. *J Vasc Surg.* 2002; 35(2):340-5.
- 63. Regina G, Testini M, Fullone M, Rossonis S, Impedovo G, Todisco, Federico F, Greco L. Pseudo-occlusion of the internal carotid artery: report of 15 cases and review of the literature. *Int Angiol.* 1997; 16(2):147-50.

- 64. Sitzer M, Fürst G, Fischer H, Siebler M, Fehlings T, Kleinschmidt A, Kahn T, Steinmetz H. Between-method correlation in quantifying internal carotid stenosis. *Stroke*. 1993; 24(10):1513-8.
- Ammar AD, Turrentine MW, Farha SJ. The importance of arteriographic interpretation in occlusion or pseudo-occlusion of the carotid artery.
   Surg Gynecol Obstet. 1988; 167(2):119-23.
- 66. Marquering HA, Nederkoorn PJ, Beenen LF, Lycklama à Nijeholt GJ, van den Berg R, Roos YB, Majoie CB. Carotid pseudo-occlusion on CTA in patients with acute ischemic stroke: a concerning observation. Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115(9):1591-4.
- 67. Ojemann RG, Fisher CM, Rich JC. Spontaneous dissecting aneurysm of the internal carotid artery. *Stroke*. 1972; 3(4):434-40.
- 68. Gross K, Wang H. The string sign. J Vasc Nurs. 2000; 18(2):72.
- 69. Berman SS, Devine JJ, Erdoes LS, Hunter GC. Distinguishing carotid artery pseudo-occlusion with color-flow Doppler. *Stroke*. 1995; 26(3):434-8.
- 70. Johansson E, Fox AJ. Carotid Near-Occlusion: A Comprehensive Review, Part 1-Definition, Terminology, and Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37(1):2-10.

- 71. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PR. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis.

  Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003;26(2):115-29.
- 72. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(1):11-23.
- 73. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Beard JD, Cleveland T, Engelter ST, Lyrer PA, Ford GA, Dorman PJ, Brown MM; International Carotid Stenting Study investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet*. 2015; 385(9967):529-38.
- 74. Mylonas SN, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, Kakisis JD, Liapis CD. Management of Patients with Internal Carotid Artery Near-total Occlusion: An Updated Meta-analysis. *Ann Vasc Surg.* 2015; 29(8):1664-72.
- 75. Spacek M, Martinkovicova L, Zimolova P, Veselka J. Mid-term outcomes of carotid artery stenting in patients with angiographic string sign. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012; 79(1):174-9.

- 76. Oka F, Ishihara H, Kato S, Oku T, Yamane A, Kunitugu I, Suzuki M. Cerebral hemodynamic benefits after carotid artery stenting in patients with near occlusion. *J Vasc Surg.* 2013; 58(6):1512-7.
- 77. Gabrielsen TO, Seeger JF, Knake JE, Burke DP, Stilwill EW. The nearly occluded internal carotid artery: a diagnostic trap. *Radiology*. 1981; 138(3):611-8.
- 78. Kirsch JD, Wagner LR, James EM, Charboneau JW, Nichols DA, Meyer FB, Hallett JW. Carotid artery occlusion: positive predictive value of duplex sonography compared with arteriography. *J Vasc Surg*. 1994; 19(4):642-9.
- Fredericks RK, Thomas TD, Lefkowitz DS, Troost BT. Implications of the angiographic string sign in carotid atherosclerosis. *Stroke*. 1990; 21(3):476-9.
- 80. Reynolds PS, Greenberg JP, Lien LM, Meads DC, Myers LG, Tegeler CH.

  Ophthalmic artery flow direction on color flow duplex imaging is highly specific for severe carotid stenosis. *J Neuroimaging*. 2002; 12(1):5-8.
- 81. Souma N, Tasaka Y, Nakauchi K, Kubota Y, Amano Y, Sogabe T. A
  Case of Reversed Ophthalmic Artery Flow without Occlusion of the
  Internal Carotid Artery. *Jpn J Ophthalmol.* 2000; 44(5):572.
- 82. Leclerc X, Godefroy O, Lucas C, Benhaim JF, Michel TS, Leys D, Pruvo JP. Internal carotid arterial stenosis: CT angiography with volume rendering. *Radiology*. 1999; 210(3):673-82.

- 83. Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, Tseng YC, Lin SK, Wang LJ, Wong YC. Multi-Slice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. 

  Stroke. 2004; 35(1):83-5.
- 84. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Diagnosing carotid stenosis near-occlusion by using CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27(3):632-7.
- 85. Lovrencic-Huzjan A, Rundek T, Katsnelson M. Recommendations for management of patients with carotid stenosis. *Stroke Res Treat.* 2012; 2012:175869.
- 86. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(9):2359-62.
- 87. Ferrer JM, Samso JJ, Serrando JR, Valenzuela VF, Montoya SB, Docampo MM. Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion. *J Vasc Surg.* 2000; 31(4):736-41.
- 88. Ohm C, Bendick PJ, Monash J, Bove PG, Brown OW, Long GW, Zelenock GB, Shanley CJ. Diagnosis of total internal carotid occlusions with duplex ultrasound and ultrasound contrast. *Vasc Endovascular Surg.* 2005; 39(3):237-43.

- 89. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995; 273(18):1421-8.
- 90. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363(9420):1491-502.
- 91. Abbott AL, Bladin CF, Levi CR, Chambers BR. What should we do with asymptomatic carotid stenosis? *Int J Stroke*. 2007; 2(1):27-39.
- 92. Abbott A. Asymptomatic carotid artery stenosis: it's time to stop operating. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008; 4(1):4-5.
- 93. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. Stroke. 2009; 40(10):e573-83.
- 94. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 37(6):625-32.

- 95. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke*. 2010; 41(1):e11-7.
- 96. Puech-Leão P, Neves CR, da Silva ES, Ventura C, Tachibana A, Cevasco FK. Angioplasty and stent placement in symptomatic internal carotid occlusion. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21(4):465-9.
- 97. Nedeltchev K, Pattynama PM, Biaminoo G, Diehm N, Jaff MR, Hopkins LN, Ramee S, van Sambeek M, Talen A, Vermassen F, Cremonesi A; DEFINE Group. Standardized definitions and clinical endpoints in carotid artery and supra-aortic trunk revascularization trials. Catheter Cardiovasc Interv. 2010; 76(3):333-44.
- 98. González A, Gil-Peralta A, Mayol A, Gonzalez-Marcos JR, Moniche F, Aguilar M, Gutierrez I. Internal carotid artery stenting in patients with near occlusion: 30-day and long-term outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(2):252-8.
- Ruiz-Salmerón RJ, Gamero MA, Carrascosa C, Pérez S, de Araujo D, Marcos F, Rodríguez de Leiras S, Vizcaíno M, Caparrós C, Izquierdo G. Carotid artery stenting: clinical and procedural implications for near-occlusion stenosis. *Neurologia*. 2013; 28(9):535-42.

- 100. Sakamoto S, Kiura Y, Kajihara Y, Shibukawa M, Okazaki T, Matsushige T, Shinagawa K, Mukada K, Kurisu K. Carotid artery stenting using the proximal or dual protection method for near occlusion of the cervical internal carotid artery. *Neurosurg Rev.* 2013; 36(4):551-7.
- 101. Choi BS, Park JW, Shin JE, Lü PH, Kim JK, Kim SJ, Lee DH, Kim JS, Kim HJ, Suh DC. Outcome evaluation of carotid stenting in high-risk patients with symptomatic carotid near occlusion. *Interv Neuroradiol*. 2010; 16(3):309-16.
- 102. Barker CM, Gomez J, Grotta JC, Smalling RW. Feasibility of carotid artery stenting in patients with angiographic string sign. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 75(7):1104-9.
- 103. Johansson E, Ohman K, Wester P. Symptomatic carotid near-occlusion with full collapse might cause a very high risk of stroke. *J Intern Med.* 2015; 277(5):615-23.
- 104. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23(6):1440-3.
- 105. Pinto CAV. Contraste por microbolhas em ultrassonografia no diagnóstico diferencial entre oclusão e pseudo-oclusão da artéria carótida interna: correlação com a angiotomografia [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

- 106. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004; 363(9413):915-24.
- 107. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003; 361(9352):107-16.
- 108. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19(5):604-7.
- 109. Burns P, Lima E, Bradbury AW. What constitutes best medical therapy for peripheral arterial disease? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 24(1):6-12.
- 110. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arg Bras Cardiol. 2005; 84:3-28.
- 111. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88:2-19.
- 112. Lal BK, Hobson RW, 2nd, Tofighi B, Kapadia I, Cuadra S, Jamil Z. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg.* 2008; 47(1):63-73.

- 113. Henderson RD, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Stroke. 2000; 31(1):128-32.
- 114. Kluytmans M, van der Grond J, van Everdingen KJ, Klijn CJ, Kappelle LJ, Viergever MA. Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. Stroke. 1999; 30(7):1432-9.
- 115. Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: The key role of the circle of Willis. JNeurolSci. 1994; 121(1):103-9.
- 116. Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, van der Grond J. Recurrent stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusion is associated with high-volume flow to the brain and increased collateral circulation. *Stroke*. 2004; 35(6):1345-9.
- 117. Derdeyn CP, Shaibani A, Moran CJ, Cross DT, 3rd, Grubb RL, Jr., Powers WJ. Lack of correlation between pattern of collateralization and misery perfusion in patients with carotid occlusion. *Stroke*. 1999; 30(5):1025-32.
- 118. Kashyap VS, Clair DG. Carotid string sign. *J Vasc Surg.* 2006; 43(2):401.

- 119. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke*. 2004; 35(10):2425-7.
- 120. den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, Kappelle LJ, Visseren FL, van der Graaf Y, Algra A, de Borst GJ; SMART Study Group. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease. *Stroke*. 2013; 44(4):1002-7.
- 121. Yadav JS. Functional occlusions of the carotid artery (string signs): to treat or not to treat? *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3(3):305-6.
- 122. Yang C, Bogiatzi C, Spence JD. Risk of stroke at the time of carotid occlusion. *JAMA Neurol*. 2015; 72(11):1261-7.
- 123. Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2014; 45(3):702-6.
- 124. Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial - Tabular View - ClinicalTrials.gov. 2016. Disponível em: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02089217">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02089217</a>. Acesso em: 5 mai 2016.
- 125. Kangavari S, Matetzky S, Shah PK, Yano J, Chyu KY, Fishbein MC, Cercek B. Smoking increases inflammation and metalloproteinase expression in human carotid atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2004; 9(4):291-8.

- 126. Bolorunduro O, Cushman C, Kapoor D, Alexander K, Cuellar-Silva J, Giri S, Robinson V, Ibebuogu UN. Comparison of Coronary Atherosclerotic Plaque Burden and Composition of Culprit Lesions Between Cigarette Smokers and Non-Smokers by In Vivo Virtual Histology Intravascular Ultrasound. *J Invasive Cardiol*. 2015; 27(8):354-8.
- 127. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004; 351(15):1493-501.
- 128. Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 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):1239-47.
- 129. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2006; 355(16):1660-71.

- 130. Greiner C, Wassmann H, Palkovic S, Gauss C. Revascularization procedures in internal carotid artery pseudo-occlusion. *Acta Neurochir* (*Wien*). 2004; 146(3):237-43.
- 131. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE; SAPPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 358(15):1572-9.
- 132. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices A systematic review of the literature. *Stroke*. 2003; 34(3):813-9.
- 133. Mousa AY, Campbell JE, Aburahma AF, Bates MC. Current update of cerebral embolic protection devices. *J Vasc Surg*. 2012; 56(5):1429-37.
- 134. El-Koussy M, Schroth G, Do DD, Gralla J, Nedeltchev K, von Bredow F, Remonda L, Brekenfeld C. Periprocedural embolic events related to carotid artery stenting detected by diffusion-weighted MRI: comparison between proximal and distal embolus protection devices. *J Endovasc Ther*. 2007; 14(3):293-303.

- 135. Zahn R, Ischinger T, Mark B, Gass S, Zeymer U, Schmalz W, Haerten K, Hauptmann KE, von Leitner ER, Kasper W, Tebbe U, Senges J; Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). Embolic protection devices for carotid artery stenting: is there a difference between filter and distal occlusive devices? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(11):1769-74.
- 136. Iyer V, de Donato G, Deloose K, Peeters P, Castriota F, Cremonesi A, Setacci C, Bosiers M. The type of embolic protection does not influence the outcome in carotid artery stenting. *J Vasc Surg.* 2007; 46(2):251-6.
- 137. Cequier A, Carrascosa C, Diez-Tejedor E, Goicoechea M, González-García A, Quiles J, Ruiz-Salmerón R, Riambau V; Comité de Guías de Práctica Clínica de SEC, Alonso A, Anguita M, Comín J, Fernández-Ortiz A, Pan M, Worner F. Comments on the ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases. A Report of the Task Force of the Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(2):119-24.
- 138. Lieb M, Shah U, Hines GL. Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Carotid Intervention: a review. *Cardiol Rev.* 2012; 20(2):84-9.
- 139. Henderson RD, Phan TG, Piepgras DG, Wijdicks EFM. Mechanisms of intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg*. 2001; 95(6):964-9.
- 140. Pappas JN. The angiographic string sign. *Radiology*. 2002; 222(1):237-8.

- 141. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, Chiu D, Gonzales NR, Burke JL, Rinaldi M, Elmore JR, Weaver FA, Narins CR, Foster M, Hodgson KJ, Shepard AD, Meschia JF, Bergelin RO, Voeks JH, Howard G, Brott TG; CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012; 11(9):755-63.
- 142. Degroote RD, Lynch TG, Jamil Z, Hobson RW. Carotid restenosis: long-term noninvasive follow-up after carotid endarterectomy. *Stroke*. 1987; 18(6):1031-6.
- 143. Healy DA, Zierler E, Nicholls SC, Clowes AW, Primozich JF, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Long-term follow-up and clinical outcome of carotid restenosis. *J Vasc Surg.* 1989; 10(6):662-9.
- 144. Lal BK, Hobson RW, 2nd, Goldstein J, Geohagan M, Chakhtoura E, Pappas PJ, Jamil Z, Haser PB, Varma S, Padberg FT, Cerveira JJ. Instent recurrent stenosis after carotid artery stenting: life table analysis and clinical relevance. *J Vasc Surg.* 2003; 38(6):1162-8.
- 145. Treiman GS, Jenkins JM, Edwards WH, Barlow W, Martin RS, Mulherin JL. The evolving surgical management of recurrent carotid stenosis. J *Vasc Surg.* 1992; 16(3):354-63.

146. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. 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):893-902.