GRACE CARVAJAL MULATTI

**Caracterização e evolução clínica dos pacientes
portadores de oclusão da artéria carótida interna.
Estudo comparativo**

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

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva

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

Mulatti, Grace Carvajal

Caracterização e evolução clínica dos pacientes portadores de oclusão da
artéria carótida interna. Estudo comparativo / Grace Carvajal Mulatti -- São
Paulo, 2017.

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

Orientador: Erasmo Simão da Silva.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Acidente vascular cerebral 3.Evolução
clínica 4.Estenose das carótidas 5.Doença das artérias carótidas 6.Artéria
carótida interna

USP/FM/DBD-339/17

Dedicatória

Ao meu esposo Alberto Dela Vega, que me incentivou e me apoiou na busca do caminho da pós-graduação.

Aos meus pais Clises e Reinaldo Mulatti, e à minha irmã, Sheila Mulatti, por serem exemplos de integridade e amor à profissão. Meu porto seguro.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a **Deus** por estar sempre presente em todos os momentos, através das lições que o amado **Mestre Jesus** nos deixou em seu exemplo de vida.

Aos meus pais, **Clises e Reinaldo Mulatti**, por terem me acolhido em seu lar e ter me ensinado através de suas atitudes o que é amar verdadeira e incondicionalmente. Por terem me dado plenas condições de desenvolvimento através de uma boa educação, e terem me incentivado a buscar desafios com fé e dedicação. Ao meu pai por ter me encorajado a seguir uma carreira na mesma especialidade.

Ao meu amado **Beto**, que me incentiva em minha profissão e carreira desde o curso de graduação, nos momentos alegres e também nos mais difíceis, e cujo exemplo de ética e dedicação aos pacientes serve de inspiração para mim e para muitos outros.

À minha querida irmã **Sheila**, que me proporciona momentos de plena felicidade e cumplicidade, minha melhor amiga. Cirurgiã plástica formada na USP, foi minha caloura, e hoje é médica dedicada e talentosa, que divide comigo a alegria das conquistas e o peso dos desafios.

À minha filha **Natalie**, que fez de mim uma mãe, e cuja alegria radiante ilumina nossas vidas como um lindo raio de sol. Você nos faz aprendizes através de seus ensinamentos, seu carinho, seus abraços, rezo todos os dias para que possamos ter a humildade necessária para aprender o que você tem a nos ensinar, e que possamos te guiar sem te desviarmos do seu caminho.

Ao **Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva**, professor livre-docente do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), meu orientador, e meu professor durante o curso de graduação, quando me incentivou e me orientou na minha iniciação científica. Sou grata por sua orientação, paciência e sapiência presentes em toda a minha formação como cirurgiã vascular e na pós-graduação.

Ao **Prof. Dr. Nelson De Luccia**, professor titular do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do HC-FMUSP. Um grande mestre, exemplo de ética e dedicação aos pacientes e ao ensino de muitas gerações de cirurgiões vasculares, e a quem sou imensamente grata pelas oportunidades de trabalho e desenvolvimento na especialidade.

Ao **Prof. Dr. Pedro Puech-Leão**, professor titular do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do HC-FMUSP, pelos ensinamentos durante a minha residência, pelo exemplo de liderança e dedicação, compromisso com a educação e treinamento de alunos e residentes, e pelas oportunidades de trabalho no Serviço.

Ao **Dr. Cid Sitrângulo**, pela participação na banca do Exame de Qualificação, contribuindo com sugestões muito valiosas e precisas para esta tese.

Ao **Dr. Roberto Sacilotto**, pela participação na banca do Exame de Qualificação, contribuindo de forma tão dedicada com sugestões construtivas a esta tese.

À **Dra Gisela Tinone**, pela importante participação na banca do Exame de Qualificação, contribuindo com o olhar de outra especialidade de forma tão detalhada e valiosa.

Ao **Dr. Sergio Kuzniec** pela participação na banca do Exame de Qualificação como membro suplente, contribuindo com preciosas e minuciosas sugestões.

Ao **Dr. Calógero Presti** pela participação na banca do Exame de Qualificação como membro suplente, colaborando sobremaneira com este trabalho.

A todos os assistentes do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do HC-FMUSP, que me ensinaram e me ensinam diariamente não só técnica cirúrgica, competências clínicas e ética médica, mas também aspectos importantes no cuidado dos pacientes e no relacionamento com os colegas: **Prof. Dr. Nelson Wolosker, Prof. Dr. Antonio Eduardo Zerati, Dr. Calógero Presti, Dr. Cid Sitrângulo, Dr. Walter Campos, Dr. André Estenssoro, Dr. José Augusto Monteiro, Dr. Ivan Casella, Dr. Celso Bregalda, Dra. Rina Porta, Dra. Luciana Ragazzo.**

Ao amigo **Dr. Fabio Espirito Santo**, e a **Gina Camillo, Alexandre Queiroz e Michele Marques**, da equipe do LIM-02 da FMUSP, pelo apoio sempre presente nos meus estudos.

A todos os **médicos residentes** e à preceptora, **Dra. Tatiane Gratão**, do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do HC-FMUSP, pela convivência alegre e universitária, e por me proporcionar a oportunidade de ensinar e aprender ao mesmo tempo.

A todos os **colegas e amigos da pós-graduação**, que são exemplos de persistência e dedicação aos estudos.

Aos **colegas e amigos do Hospital Universitário da USP**, onde trabalhei por 3 anos, aprendi muito, e fiz amigos para toda a vida.

À **Eliane Gazetto**, Secretária da pós-graduação da Disciplina de Clínica Cirúrgica, pelo apoio e orientação em todas as etapas desta tese.

Aos **pacientes e familiares** que participaram deste estudo, minha eterna gratidão, e a todos aqueles que procuram diariamente o Hospital das Clínicas da FMUSP, devo a eles meu aprendizado e a motivação na busca do meu aperfeiçoamento.

À **Faculdade de Medicina da USP**, instituição acolhedora aos alunos de graduação e pós-graduação, um sincero e amoroso agradecimento.

*“A verdadeira viagem de descobrimento
não consiste em procurar novas paisagens,
mas em ter novos olhos.”*

Marcel Proust

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a edição. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

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

Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (Decreto no 6.583 de 29/09/2008).

SUMÁRIO

Lista de abreviações, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1. Introdução	1
2. Objetivos	9
3. Pacientes e Método	11
Análise Estatística	20
4. Resultados	21
5. Discussão	44
6. Conclusões	63
7. Referências Bibliográficas	65
8. Apêndice	77

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACAS: *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*

ACC: artéria carótida comum

ACI: artéria carótida interna

ACST: *Asymptomatic Carotid Surgery Trial*

AFAVC: antecedente familiar de AVC

AFCV: antecedente familiar de doença cardiovascular

AIT: acidente isquêmico transitório

AngioTC: angiotomografia computadorizada

AngioRNM: angiorressonância magnética

ATP: angioplastia percutânea

AVC: acidente vascular cerebral

BMT: *best medical therapy*

CA: circunferência abdominal

ClCreat: *Clearance* de creatinina

CQ: circunferência quadril

DAOP: doença arterial obstrutiva periférica

DLP: dislipidemia

DM: *diabetes mellitus*

ECA: endarterectomia carotídea

ECST: *European Carotid Surgery Trial*

ENS: estenose não significativa

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HbG1: hemoglobina glicada

HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo

HDL: *High Density Lipoproteins*

ICC: insuficiência cardíaca congestiva

ICO: insuficiência coronariana

IMC: índice de massa corpórea

IRC: insuficiência renal crônica

ITB: índice tornozelo-braço

IVT: isquemia vértebro-basilar

LDL: *Low Density Lipoproteins*

LIM: Laboratório de Investigação Médica

NASCET: *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial*

OC: oclusão carotídea

OR: *odds ratio*

PA: pressão arterial

PAS: pressão arterial sistólica

RR: risco relativo

TGL: triglicérides

USG: ultrassonografia

VPS: velocidade de pico sistólico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imagem selecionada de uma arteriografia cervical demonstrando coto da ACI.

Figura 2: Imagem selecionada de um corte axial de uma angiotomografia intra-craniana.

Figura 3: Imagem selecionada de uma angiotomografia cervical demonstrando oclusão da ACI com circulação colateral exuberante pela ACE.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Escala de Rankin modificada

Tabela 2: Resultados das medidas antropométricas.

Tabela 3: Prevalência de HAS subdivida em número de medicações necessárias para o controle da PA.

Tabela 4: Prevalência de DM tipo II subdivida em número de medicações necessárias para o controle da doença.

Tabela 5: Valores médios dos exames de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides em ambos os grupos.

Tabela 6: DAOP classificada de acordo com o território acometido.

Tabela 7: Prevalência de comorbidades e fatores de risco para doença aterosclerótica da bifurcação carotídea.

Tabela 8: Resumo dos valores dos graus de estenose contralateral encontrados no grupo OC.

Tabela 9: Medicações utilizadas em ambos os grupos.

Tabela 10: Regressão multivariada de Cox. Resultados.

Tabela 11: Resumo de alguns resultados dos estudos relevantes sobre o tema e comparação estatística.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: História de tabagismo, subdivisão entre as duas amostras.

Gráfico 2: Diferença na prevalência dos sintomas no momento do diagnóstico entre os grupos OC e ENS.

Gráfico 3: Evolução do grau de estenose carotídea ao longo do tempo de seguimento.

Gráfico 4: Ocorrência de novos sintomas neurológicos na evolução.

Gráfico 5: Ocorrência de óbitos em cada um dos grupos de acordo com a evolução.

Gráfico 6: Proporção cumulativa de sobrevida em 5 anos por grupo.

Gráfico 7: Proporção acumulada de sobrevida em 5 anos de sintomáticos e assintomáticos.

Gráfico 8: Risco relativo de óbito no grupo OC

RESUMO

Mulatti GC. Caracterização e evolução clínica dos pacientes portadores de oclusão da artéria carótida interna. Estudo comparativo. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A estenose carotídea de origem aterosclerótica é um importante marcador de aterosclerose sistêmica avançada. A oclusão (obstrução completa da artéria) é rara e corresponde ao evento morfológico final da progressão da placa de ateroma na bifurcação carotídea. Muitos pacientes são sintomáticos no momento do diagnóstico e apresentam novos sintomas neurológicos na evolução apesar de tratamento clínico adequado. A literatura médica é escassa em determinar os principais fatores que podem levar a oclusão carotídea. A participação e intensidade das comorbidades e/ou fatores de risco, associados a dados demográficos peculiares foram pouco explorados. **OBJETIVOS:** Caracterizar o paciente com oclusão carotídea (OC) quanto a aspectos demográficos, doenças associadas e fatores de risco; detectar novos eventos neurológicos, cardiovasculares e óbitos no seguimento clínico destes pacientes. **MÉTODO:** Informações demográficas, clínicas e evolutivas de pacientes com oclusão carotídea e estenose carotídea não significativa foram recuperadas de um banco de dados completado prospectivamente e complementadas com prontuário hospitalar e novos dados obtidos via convocação e/ou entrevista telefônica. **RESULTADOS:** No período de janeiro de 2005 a janeiro de 2013 foram analisados 213 pacientes portadores de OC e 172 portadores de estenose hemodinamicamente não significativa (ENS), ou abaixo de 50%. Foram analisados 4 dados demográficos e 9 fatores de risco, bem como sintomas neurológicos na apresentação e na evolução. No grupo OC predominaram indivíduos do sexo masculino, hipertensos, tabagistas, portadores de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), insuficiência renal crônica (IRC) com significância estatística em relação ao grupo ENS ($p < 0,05$). Entre os pacientes com OC, 76,1% apresentaram sintomas neurológicos inicialmente contra 35,5% do grupo ENS ($p = 0,000001$). Quanto à evolução, os pacientes com OC apresentaram progressão significativa da estenose carotídea contralateral, quando comparada com a progressão da estenose nas carótidas do grupo ENS. (15,0% e 2,3%, $p = 0,00011$). O aparecimento de novos sintomas foi determinado pelo estado clínico de apresentação dos pacientes: 10,8% de novos sintomas nos inicialmente sintomáticos e 4,3% nos assintomáticos ($p = 0,0218$). Constatou-se maior número de óbitos na amostra OC (14,1%) do que na ENS (6,4%) com diferença significativa ($p = 0,0150$). **CONCLUSÕES:** Os pacientes portadores de OC apresentam maior prevalência de fatores de risco e comorbidades e maior mortalidade que o grupo ENS. No seguimento, os pacientes que se apresentavam sintomas neurológicos no momento do diagnóstico foram aqueles que mais desenvolveram novos eventos neurológicos. Este estudo representa um esforço em identificar uma amostra da população com estenose carotídea que pode necessitar de diagnóstico precoce e intervenção clínica vigorosa na prevenção de novos eventos e/ou óbitos.

Descritores: aterosclerose; acidente vascular cerebral; evolução clínica; estenose das carótidas; doença das artérias carótidas; artéria carótida interna.

ABSTRACT

Mulatti GC. Characterization and natural history of patients presenting internal carotid occlusion. Comparative study. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: Carotid stenosis is an important marker of severe systemic atherosclerosis. Internal Carotid occlusion (ICO) is rare and represents the final event when it comes to atherosclerotic plaque progression at the carotid bifurcation. Many patients are symptomatic when diagnosed with this condition and some of them will present more neurologic symptoms despite proper clinical management. So far only few studies have investigated if more comorbidities and/or risk factors, associated to demographic characteristics can lead to ICO. **OBJETIVES:** To identify the patient with ICO as regard to his demographic data, associated diseases and risk factors. Primary end-points were new neurologic events, cardiovascular symptoms and deaths during follow-up. **METHOD:** A prospective database was completed with demographic data and clinical information from patients with ICO and from a control group of patients with a non-significant stenosis (NSS), or below 50%. Information was collected retrospectively from clinical records and missing data were completed with a medical appointment or telephone interview. **RESULTS:** From January 2005 to January 2013, 213 patients with ICO and 172 patients with NSS were studied. Demographic data, risk factors for atherosclerosis and neurological symptoms at diagnosis and during follow-up were verified. Among patients with ICO there were more men and those with history of smoking, and more patients presenting with peripheral arterial disease (PAD) and chronic renal failure (CRF) than those in the NSS group ($p < 0,05$). At the time of diagnosis 76.1% of patients with ICO were symptomatic, while 35.5% in the NSS group ($p = 0.000001$). Patients in the ICO group presented significant progression of the contralateral stenosis when compared to progression on any side in the control group (15.0% versus 2.3%, $p = 0.00011$). New symptoms were determined by the patient's clinical status. As regard to new neurological symptoms during follow-up, 10.8% of those initially symptomatic (both groups combined), presented new symptoms, opposed to 4.3% of those initially asymptomatic ($p = 0.0218$). Number of deaths was significantly higher among patients in the ICO group (14.1% versus 6.4%, $p = 0.0150$). **CONCLUSIONS:** Patients presenting with ICO have more risk factors and higher mortality by any cause. Those initially symptomatic will likely present more neurological symptoms during follow up. This study aims to identify those who are more at risk before the occlusion and could benefit of early diagnosis and vigorous clinical intervention before new neurological events and/or death.

Keywords: atherosclerosis; stroke; clinical evolution; carotid stenosis; carotid artery diseases; carotid artery, internal.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A estenose carotídea de origem aterosclerótica, além de ser um fator de risco local para acidente vascular cerebral, é um importante marcador de aterosclerose sistêmica avançada. A oclusão (obstrução completa da artéria) é o evento morfológico final da progressão da placa de ateroma na bifurcação carotídea. Contudo, nem todos os estudos conseguiram demonstrar um alto risco de evento neurológico associado a esta condição ¹⁻³.

A oclusão carotídea é pouco frequente. Em um estudo epidemiológico contemporâneo em uma população de homens acima de 65 anos com aterosclerose manifesta, enquanto a prevalência de estenose de 50 a 99% da bifurcação carotídea foi de 2%, a de oclusão foi diagnosticada em apenas 0,3% desta amostra ⁴. Em um estudo com pacientes com sinais e sintomas de doença cerebrovascular isquêmica a prevalência de OC variou de 7 a 16% ¹.

A participação da doença aterosclerótica da bifurcação carotídea como causa de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico é variável segundo a literatura médica. Enquanto alguns estudos mostram uma relação de causa de cerca de 15 a 30 % ⁵⁻¹⁰, outros mostram uma incidência bem menor, de cerca de 6% ¹¹. Trata-se de uma afecção de interesse da comunidade médica e analisada em vários estudos realizados na área epidemiológica, de Cirurgia Vascular e da Neurologia. É neste contexto que a OC deve ser entendida pois, pelo menos teoricamente, é um desfecho morfológico temido.

Em tese, uma vez estabelecida a oclusão da Artéria Carótida Interna (ACI), a incidência de novos sintomas neurológicos no hemisfério correspondente seria menor ³, pois está estabelecido que a maior parte dos sintomas neurológicos decorrentes de estenose carotídea ocorre por fragmentação e/ou acidente de placa com ateroembolismo secundário ^{3,12}. Inicialmente alguns autores defendiam que a oclusão poderia até mesmo exercer um efeito protetor contra eventos neurológicos futuros, prevenindo contra embolizações ^{2,13-15}. O risco de apresentar novo sintoma neurológico, após confirmação da oclusão, é da ordem de 2 a 8% ao ano ^{3,13,14,16}. Esta taxa é semelhante à apresentada em pacientes que têm AIT como sintoma de apresentação inicial com qualquer grau de estenose ^{3,13}. Um estudo contemporâneo que analisou AVC de origem cardioembólica,

lacunares e relacionados à doença carotídea apresentou uma taxa de 12% de incidência de novo AVC ou AIT em até um ano após o AIT inicial, ou 6,2% de eventos cardiovasculares maiores em 1 ano (óbito de causa cardiovascular, síndrome coronariana aguda, AVC não fatal) ¹⁷. Em pacientes assintomáticos portadores de sopro cervical, independente do grau de estenose, o risco anual de apresentar novo sintoma neurológico é de 4% ¹⁸, e naqueles assintomáticos com estenoses superiores a 70%, o risco anual de apresentar AVC é de 2 a 5% ^{19,20}. Uma hipótese é que o surgimento de novos sintomas possa estar relacionado à gravidade do sintoma na apresentação inicial ²¹.

No entanto, estudos demonstraram que a OC não se trata de um evento silencioso, ou de evolução benigna: a maioria dos pacientes são sintomáticos no momento do diagnóstico. Os sintomas associados à oclusão da ACI são geralmente graves na apresentação inicial, com cerca de 74 % dos pacientes com algum sintoma neurológico e até 38% apresentando Acidente Vascular Cerebral (AVC) no momento do diagnóstico ^{1,14,22,23}. Até 20 % dos pacientes podem apresentar AVC com sequela incapacitante como sintoma inicial ³ que é uma das mais importantes causas de incapacidade crônica, principalmente na população idosa ¹¹.

A evolução natural dos pacientes com oclusão carotídea, depois do evento inicial, parece estar relacionada à gravidade do sintoma de apresentação ^{14,21}. Os pacientes assintomáticos no momento do diagnóstico apresentam taxa anual AVC de 0 a 5 % no primeiro ano, enquanto nos inicialmente sintomáticos esta taxa chega a 27% ^{3,24}. Evidências mostram contudo que a incidência de novos sintomas tende a diminuir nos anos subsequentes ⁸.

Há diversos mecanismos fisiopatológicos que explicam a ocorrência de novo sintoma neurológico mesmo após a oclusão da carótida: embolização contralateral via Polígono de Willis, embolização ipsilateral através do coto da ACI para a Artéria Carótida Externa (ACE) (Figura 1), embolização ipsilateral por placa ulcerada na Artéria Carótida Comum (ACC) via ACE, ateromatose intracraniana (Figura 2), hipofluxo cerebral em situações de hipotensão arterial grave e embolização ipsilateral por lesão estenótica na ACE ^{3,8,16}. A ACE pode ser um caminho para embolização intra-craniana através da comunicação da Artéria

Meningea Média, seu ramo direto, e anastomoses com ramos da A. Oftálmica, Aa. Temporais Profundas e arteríolas que nutrem o gânglio semilunar.

Figura 1: Imagem selecionada de uma arteriografia mostrando oclusão da ACI com coto e circulação colateral bem desenvolvida pela ACE. ACI: artéria carótida interna; ACE: artéria carótida externa.

Figura 2: Imagem axial intracraniana selecionada de uma angiotomografia. ACI E: artéria carótida interna esquerda pérvia, porção intracraniana. * : oclusão da artéria carótida interna direita. Setas vermelhas: múltiplas irregularidades nos vasos, demonstrando aterosclerose intracraniana ipsilateral à oclusão, que pode também ser um mecanismo de ocorrência de sintomas nestes hemisfério.

Por outro lado, uma vez estabelecida a oclusão, mecanismos compensatórios hemodinâmicos se desenvolvem causando aumento de fluxo na carótida contralateral e na circulação colateral a partir de ramos da ACE e Artérias Vertebrais (AV) (Figura 3) ^{13,21}. Embora de difícil comprovação e com limitada evidência científica, na presença de OC, até dois terços dos sintomas neurológicos ocorrem no hemisfério ipsilateral, com a hipótese de estarem associados a esta lesão aterosclerótica oclusiva ^{3,13,14,22}. Este dado é de difícil

avaliação porque, no que diz respeito ao mecanismo fisiopatológico, a larga maioria dos estudos não subdivide os AVCs em lacunares, cardioembólicos ou de origem aterosclerótica ¹¹.

Figura 3: imagem selecionada de uma reconstrução 3D de AngioTomografia, visão lateral direita, mostrando oclusão da ACI com coto, artéria vertebral (AV) vicariante e circulação exuberante via ACE, que pode ser um caminho para embolização intra-craniana ipsilateral. ACI: artéria carótida interna; ACE: artéria carótida externa.

O tratamento cirúrgico da OC apresenta alta morbi-mortalidade e não é recomendado na literatura ²⁵. O principal risco é a hemorragia cerebral após reperfusão da área isquêmica ¹. Contudo, aqueles que apresentam estenoses maiores que 70% do lado contralateral podem ser candidatos a intervenção

cirúrgica ou endovascular neste território ²⁶. Análise conjunta de dados de 3 grandes estudos, *European Carotid Surgery Trial* (ECST), o *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial* (NASCET), e o *Veterans Affairs Trial*, totalizando mais de 35.000 pacientes-ano, mostrou que a intervenção cirúrgica pode ser benéfica em pacientes sintomáticos com estenoses maiores ou iguais a 70% ²⁷, portanto, mesmo na presença de oclusão contralateral a intervenção nestes pacientes tem respaldo.

A oclusão da ACI pode ser um fator prognóstico de intervenções cirúrgicas na carótida contralateral. Alguns consideram a presença de OC como fator prognóstico independente, levando a aumento do risco operatório (nas endarterectomias carotídeas), dos sintomas neurológicos e da mortalidade por causa cardiovascular ^{28,29}. Estes resultados, entretanto, não são consenso na literatura ³⁰.

O risco anual de óbito nos pacientes portadores de OC é da ordem de 3 a 6% ao ano ^{3,22}, e ao final de 5 anos pode chegar a 30 a 40 % devido a qualquer causa ^{8,13,14}, dado que denota a complexidade e gravidade do indivíduo portador desta doença. Ao compararmos com pacientes assintomáticos, portadores de estenoses maiores que 60% e tratados clinicamente, observou-se que a mortalidade por qualquer causa foi de 15,9% em 5 anos ³¹ ou 32% em 10 anos ³². Dados da literatura mostram que a principal causa de óbito nesta população de pacientes portadores de OC é cardíaca (50 a 65%) ^{13,33}, sendo o AVC responsável por até 17% dos óbitos ¹³.

A OC parece estar relacionada com doença aterosclerótica de maior gravidade, com um cenário mais grave em relação ao grau de estenose contralateral. No registro realizado por Fields et al. foram encontrados 557 (58,3%) pacientes com algum grau de doença contralateral no paciente com OC ¹.

A associação de doença carotídea com aterosclerose em outros territórios arteriais é muito conhecida, principalmente em coronárias, artérias de membros inferiores e artérias renais ^{34,35}. O processo fisiopatológico envolve aterosclerose e trombose, e é comum a doença nestas artérias. As manifestações clínicas em um território arterial são altamente preditivas de manifestações em demais territórios ³⁴. A presença de eventos cerebrais isquêmicos está associada a um risco de infarto agudo do miocárdio de 10 a 25% em 5 anos e risco de morte

cardiovascular (excluindo AVC) de até 15 % em 5 anos ³⁴. Alguns estudos sugerem que a soma destas comorbidades, associada à gravidade de sintomas neurológicos iniciais, e grau de estenose contralateral podem ser responsáveis por maior ocorrência de sintomas neurológicos ^{14,36}.

Até 33% dos pacientes portadores de Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) dos membros inferiores apresentam estenoses carótídeas maiores que 50% ³⁷, revelando a natureza sistêmica da aterosclerose e portanto, demonstrando que estes indivíduos merecem o mesmo tratamento comparados àqueles onde a doença inicial foi detectada no território coronariano. Vários relatos mostram que o paciente portador de DAOP não recebe o tratamento de forma tão adequada quanto aquele portador de Insuficiência Coronariana (ICO), de acordo com os objetivos da melhor terapia médica, mais conhecida pela sigla em inglês BMT (*best medical therapy*)^{35,38-40}. Desta forma, este estado morfológico arterial, a oclusão carotídea, desperta especial interesse em se determinar se os fatores de risco e doenças associadas são mais prevalentes ou mais graves nesta amostra da população, e se estes pacientes não carecem de abordagem terapêutica e diagnóstica mais agressiva, a fim de evitar desfechos clínicos mais graves.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Caracterizar os pacientes com oclusão da ACI do ponto de vista de aspectos demográficos, doenças associadas, fatores de risco e compará-los a um grupo controle.
2. Detectar novos eventos neurológicos, cardiovasculares e óbitos ao longo do seguimento clínico após constatado e confirmado o diagnóstico de oclusão da ACI.

PACIENTES E MÉTODO

PACIENTES E MÉTODO

O ambulatório de Doença Carotídea do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) é referência no atendimento de pacientes com doença carotídea e recebe grande contingente de indivíduos que necessitam de atenção terciária. Portanto, este estudo não tem a característica de um estudo epidemiológico de grandes populações mas sim de uma amostra específica de pacientes que procuram um hospital de alta complexidade. Em janeiro de 2005 criou-se um prontuário eletrônico para a captação de dados dos pacientes matriculados neste ambulatório, sem prejuízo do preenchimento do prontuário físico do paciente e armazenado no Serviço de Documentação do Hospital (Apêndice). As informações necessárias para uma análise detalhada sobre estes pacientes foram coletadas e inseridas prospectivamente neste banco de dados. Portanto, este estudo é uma análise retrospectiva de informações ordenadas, obtidas prospectivamente, abrangendo o período de janeiro de 2005 a janeiro de 2013.

No período em que este estudo foi desenvolvido estavam matriculados no ambulatório cerca de 1050 pacientes. Para a análise comparativa foram incluídos 213 pacientes portadores de OC, bem como 172 pacientes com estenose hemodinamicamente não significativa (ENS), ou seja, estenose menor que 50 % do diâmetro interno do vaso, que também tiveram seus dados coletados prospectivamente e inseridos no mesmo banco de dados. Pacientes com estenoses maiores (moderadas, severas ou críticas) têm maior probabilidade de sofrer intervenção comprometendo o estudo de evolução natural e por isto não foram considerados para compor o grupo controle. Estabeleceu-se entre os grupos análise comparativa de fatores demográficos, fatores de risco para aterosclerose e doenças associadas. Desfechos primários analisados no seguimento foram: evento neurológico, outros sintomas cardiovasculares e óbito.

Foram incluídos apenas os pacientes portadores de doença de etiologia aterosclerótica. Outras causas tais como oclusão ou estenose não significativa pós intervenção cirúrgica, pós radioterapia, arterites, embolia a partir de

etiologia cardíaca, dissecação vertebral ou carotídea, oclusões de artéria carótida comum e estados de hipercoagulabilidade foram excluídas ⁴¹.

O diagnóstico de oclusão da ACI foi confirmado através de pelo menos dois exames de Ultrassom com Doppler Colorido e quando existiu dúvida através de AngioTC cervical, obedecendo aos parâmetros diagnósticos recomendados ⁴². Em alguns casos conforme estudo e protocolo desenvolvidos no serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas foi utilizado o Ultrassom com Doppler e contraste de microbolhas ⁴³.

Foram utilizados dois aparelhos ultrassonográficos para realização dos exames, com transdutores lineares de frequência 5.0—10 MHz: *Logic 9 (GE, Milwaukee, Wisconsin)* e *IU22 (Philips, Bothell, Washington)*. Para compor o diagnóstico de oclusão utilizaram-se tanto o modo B quanto o modo Doppler colorido na avaliação. Os critérios diagnósticos ultrassonográficos para oclusão de ACI são: ausência de fluxo na ACI na ausência de uma extensa placa calcificada, a detecção de um fluxo diastólico próximo de zero na artéria carótida comum, a presença de pulsação longitudinal das paredes da ACI e uma demonstração clara de uma artéria carótida externa patente com suas colaterais^{15,44}.

O grau de estenose contralateral foi classificado como: não significativo ou leve (abaixo de 50%); moderado (50-69%) e grave (70-99%) de acordo com critérios previamente publicados na literatura conforme descrito abaixo⁴²:

Parâmetros primários de diagnóstico:

- Estenose < 50%: Velocidade de Pico Sistólico (VPS) da ACI < 125 cm/s; placa de ateroma causando diminuição do diâmetro arterial < 50%;
- Estenose entre 50% e 69%: VPS da ACI 125 a 230 cm/s; placa de ateroma causando redução do diâmetro arterial entre 50% e 69%;
- Estenose ≥ 70%: VPS da ACI > 230 cm/s; placa de ateroma causando redução do diâmetro arterial > 70%
- Suboclusão: VPS variáveis; placa de ateroma ocupando quase a totalidade do lúmen arterial e causando dificuldade na determinação da presença do fluxo;
- Oclusão: ausência de fluxo sanguíneo arterial na ACI.

Foram analisadas as seguintes variáveis demográficas e antropométricas:

- 1) Idade;
- 2) Gênero;
- 3) Índice de massa corpórea (IMC): obtido a partir da divisão do peso (em quilogramas) pela altura do paciente (em metros) ao quadrado;
- 4) Relação entre a circunferência da cintura abdominal e do quadril (CA/CQ). A CA foi medida no ponto médio entre a distância do rebordo costal e da crista ilíaca, paralelamente ao solo. A CQ foi medida na porção mais larga do quadril ⁴⁵.

Quanto aos fatores de risco e doenças associadas, foram coletadas e analisadas as seguintes informações:

1. Hipertensão arterial sistêmica (HAS):

Histórico de hipertensão arterial e do número de drogas necessário para controle da pressão arterial.

2. *Diabetes Mellitus* (DM):

Antecedente de *Diabetes Mellitus* com divisão em três grupos de acordo com o tratamento: controle com dieta, hipoglicemiantes-oraais e insulino-dependentes.

3. Dislipidemia (DLP):

História pregressa ou necessidade de uso de estatinas ou fibratos para controle lipídico sérico.

4. Tabagismo:

Quatro grupos de acordo com a história de tabagismo: nunca fumaram, fumantes ativos ou que cessaram há menos de 1 ano, cessaram há mais de um ano e menos de 10 anos, cessaram há mais de 10 anos.

5. Insuficiência coronariana (ICO):

História de angina pregressa ou atual ou infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica.

6. Insuficiência cardíaca (ICC):

Histórico de ICC e/ou presença de disfunção sistólica ou diastólica documentada em ecodopplercardiograma.

7. Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP);

Ausência de pulsos no segmento aorto-ilíaco, femoro-poplíteo ou infra-patelar, com ou sem claudicação intermitente ou lesão trófica, e/ou índice tornozelo-braço (ITB < 0,90) ^{38,46}.

O ITB é calculado a partir de uma divisão entre o valor da pressão arterial sistólica (PAS) do tornozelo pela PAS no braço. Didaticamente ele se divide em: 1,0 – 1,2 normal; 0,9-1,0 aceitável; 0,5-0,8 doença arterial moderada; abaixo de 0,5 doença arterial severa ⁴⁷.

8. Insuficiência renal crônica (IRC);

A depuração ou *clearance* de creatinina pela fórmula de Cockcroft & Gault e considerou-se IRC quando este valor estava abaixo de 50 mL/min. O cálculo do *clearance* de creatinina encontra-se demonstrado abaixo:

Clearance (masculino) = $\text{Peso (140 - idade)} / (72 \times \text{creatinina sérica})$

Clearance (feminino) = $0.85 \text{ Peso (140 - idade)} / (72 \times \text{creatinina sérica})$

9. Antecedente familiar de doença cardiovascular e de AVC.

Foi considerado positivo quando havia um parente de primeiro grau com histórico positivo ⁴⁸.

Em caso de histórico negativo no prontuário, exame clínico normal, ou achados laboratoriais dentro dos limites de normalidade o paciente foi considerado não portador de cada um dos fatores de risco e doenças descritas

acima. Os critérios diagnósticos e a relevância das variáveis estudadas nos pacientes portadores de doença carotídea aterosclerótica estão de acordo com as diretrizes nacionais e internacionais descritas previamente ^{4,11,25,26,49,50}.

Quanto aos sintomas neurológicos de apresentação, eles foram categorizados da seguinte maneira, conforme descrito na literatura: amaurose fugaz, acidente isquêmico transitório (AIT), AVC menor, AVC maior ou isquemia vértebro-basilar (IVB) ^{11,51}. Estes sintomas foram correlacionados ao lado ocluído ou ao contralateral. Considerou-se AVC quando o déficit neurológico persistiu por mais de 24 horas, e AIT é o evento neurológico com a reversão total dos déficits antes deste período.

Amaurose fugaz foi definida como perda da visão que é revertida em até 15 minutos após início do quadro ¹¹.

IVB foi definido por sintomas que indicam acometimento do cerebelo, tronco cerebral ou lobos occipitais, tais como: diminuição de sensibilidade na face ipsilateral, diminuição de sensibilidade no hemicorpo, ptose palpebral, ataxia ipsilateral, fraqueza da face, vertigem, oftalmoplegia, alterações no estado de vigília, hemibalismo, diplopia, disfagia, nistagmo, ataxia, hemiparesia ¹¹.

As sequelas decorrentes de AVC, no momento de sua apresentação no ambulatório foram classificadas de acordo com o grau de incapacidade apresentado, baseado na escala de Rankin modificada (Tabela 1) ⁵².

Tabela 1: Escala de Rankin modificada para sequelas após evento neurológico central.

Grau	Descrição
0	Assintomático
1	Ausência de incapacidade significativa apesar dos sintomas: capaz de realizar todas as atividades e tarefas usuais.
2	Incapacidade leve: incapaz de realizar todas as atividades prévias porém capaz de realizar atividades próprias sem assistência.
3	Incapacidade moderada: requer alguma ajuda para realização de atividades, porém capaz de caminhar sem assistência.
4	Incapacidade moderada a grave: incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender à necessidade do próprio corpo sem assistência.
5	Incapacidade grave: acamado, incontinência urinária ou fecal, requer atenção e cuidado constante de enfermagem.

Foi considerado AVC menor se as sequelas foram revertidas no período de até 3 semanas do evento, com sequelas residuais até Rankin 2⁵¹⁻⁵³. AVC maior foi considerado *score* de Rankin maior ou igual a 3.

Verificou-se a ocorrência de novos sintomas neurológicos ou eventos cardiovasculares na no tempo de seguimento do estudo. Para análise destes novos eventos foi utilizada a mesma categorização de sintomas do diagnóstico inicial: amaurose fugaz, AIT, AVC menor, AVC maior ou isquemia vértebro-basilar. O diagnóstico de novo sintoma durante a evolução foi obtido através da história clínica, seguida de exame neurológico e com pesquisa de infartos cerebrais através de Tomografia de Crânio sem contraste (exceção feita nos casos de AF e AIT) realizada na época do novo evento.

Considerou-se novo evento cardiovascular durante a evolução as seguintes entidades clínicas: IAM, descompensação de ICC, isquemia de membro inferior, isquemia mesentérica e dissecação de aorta.

Foi feita uma diferenciação entre AVC isquêmico originário de doença de grandes artérias, neste caso da ACI, e de AVCs lacunares e cardioembólicos, conforme descrito na literatura⁵⁴. Os AVCs lacunares geralmente cursam com sintomas sensitivos puros, sintomas motores puros, ou um conjunto de sensitivos e motores, síndrome de disartria-mão descoordenada ou síndrome de

ataxia-hemiparesia, acompanhados de infartos da substância branca ou gânglios basais na visualizados em tomografias e menores que 1 a 1,5 cm de diâmetro. Os AVCs cardioembólicos geralmente estão associados a fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdico com área cardíaca inativa sequelar, história de cateterismo cardíaco e presença de lesões valvares ⁵⁵. Procurou-se excluir de forma definitiva os AVCs lacunares e de origem cardioembólica, de forma que os AVCs das amostras estavam associados a doença carotídea *per se*.

Os pacientes também foram avaliados quanto à terapia medicamentosa instituída e usada de rotina, notadamente o uso de anti-agregantes plaquetários e estatinas, medicações que podem ter impacto na modificação da evolução para piora do grau de estenose contralateral ou da evolução cardiovascular geral nos dois grupos de pacientes ^{6,25,56}. Exames laboratoriais séricos também foram analisados, tais como colesterol e suas frações, triglicérides, glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbGl) (nos diabéticos) como forma de verificação da adequação da terapia utilizada ⁵⁷. Considerou-se controle lipídico adequado quando a fração LDL (*Low Density Lipoproteins*) do colesterol era menor que 100 mg/dL, os Triglicérides < 150 mg/dL e o Colesterol total < 200 mg/dL, e controle glicêmico adequado quando a HbGl < 7% para os diabéticos ⁵⁷.

Foi feita uma análise secundária quanto a evolução do grau de estenose contralateral à oclusão e os sintomas relacionados. Os exames de Ultrassonografia com Doppler Colorido foram repetidos anualmente no ambulatório para pacientes em seguimento clínico ou no momento do surgimento de novo sintoma. A piora do grau de estenose foi correlacionada com o grupo a que o paciente pertencia, suas comorbidades, sintomas na apresentação inicial, tratamento clínico realizado e novo sintoma neurológico apresentado.

Adotou-se estenose acima de 70% como limiar de indicação para intervenção cirúrgica ou endovascular de acordo com a recomendação mais comum da literatura e com a conduta do serviço baseada na experiência local ^{9,26}. Pacientes que evoluíram para graus de estenose maiores que 70% e necessitaram de cirurgia foram analisados separadamente, e a necessidade intervenção foi considerada um desfecho secundário. Eventuais sintomas neurológicos e óbitos decorrentes de cirurgia realizada no lado contralateral

foram analisados separadamente dos demais, pois não contemplam a evolução natural da doença.

As causas de óbitos foram divididas em 4 categorias: causa cardiovascular (diferente de AVC), AVC, neoplasia e outros. Neste último grupo encontram-se: trauma, úlcera péptica complicada, colite e broncopneumonia. Considerou-se óbito por causa cardiovascular: IAM, descompensação de ICC, isquemia de membro inferior, isquemia mesentérica, dissecação ou rotura de aorta.

Os dados dos pacientes foram coletados de forma absolutamente sigilosa, não sendo possível a divulgação dos mesmos através de nome ou registro do HC, ou de qualquer outra forma. No caso de alguma informação pertinente faltante os pacientes e/ou familiares foram contatados através de telefone e eventualmente convocados para comparecer ao hospital.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados deste trabalho foram analisados mediante um nível de significância adotado de 5% ($\alpha = 0,05$), de acordo com o padrão geral comum na área médica e biológica. Desta forma, os valores calculados da probabilidade de erro (**p**) quando $\leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes e quando $> 0,05$ foram tomados como não significantes.

Para as variáveis numéricas ou quantitativas, ao lado da análise descritiva dos dados, foi utilizado predominantemente o teste paramétrico do t não pareado ou teste t de *Student*. Para as variáveis nominais ou categóricas foram adotados métodos não paramétricos, principalmente tabelas de contingência k X r e 2 X 2. Os dados destas tabelas foram analisados, respectivamente, mediante o teste do Qui Quadrado comum, não corrigido, de Pearson e pelo teste exato de Fisher, bicaudal.

Os testes principais, estatisticamente significantes, foram submetidos ao cálculo do Poder da Prova, cujo valor resultante aceitável considerado foi igual ou maior que 0,60, preferencialmente entre 0,80 e 1,00. Baseado em análises prévias de estudos de OC observou-se que um N de 180 pacientes em cada braço deste estudo era suficiente para um poder de prova entre 0,8 e 1,00.

As análises de sobrevivência, do estado de agravamento da estenose, e da ocorrência de sintomas neurológicos na evolução foram calculadas mediante o método de Kaplan-Meier, com os respectivos gráficos e testes de significância: Gehan's Wilcoxon, Cox-Mantel e Log-Rank. Também foi realizada uma regressão multivariada de Cox e cálculo do risco relativo (RR).

Dentre os programas estatísticos utilizados para os cálculos destacam-se: *Microsoft Excel* 2010; *SPSS for Windows* (SPSS Inc.) release 10.0.1, 1999; *Statistica for Windows*, versão 8.0, 2007, StatSoft Inc., Tulsa, OK, EUA.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras de indivíduos portadores de OC e ENS eram constituídas, respectivamente, por 213 e 172 pacientes.

Foram averiguadas as seguintes variáveis demográficas e antropométricas:

1.1 Idade;

1.2 Gênero;

1.3 Índice de massa corpórea (IMC);

1.4 Relação entre a circunferência da cintura abdominal e do quadril (CA/CQ).

Na Tabela 2 encontram-se os resultados das medidas antropométricas, idade e gênero.

Tabela 2: resultados das medidas antropométricas, gênero e idade por grupo. IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência do quadril.

	OC	ENS	p
Idade (anos)	65,52	67,13	0,107007
Gênero masculino (%)	69,5	41,3	0,000001
IMC (kg/m²)	25,64	25,98	0,467084
CA	94,37	90,75	0,009039
CQ	95,43	95,21	0,853657
CA/CQ	0,99	0,95	0,000802

Índice de massa corpórea (IMC)

A média do IMC encontrada para o grupo OC foi de 25,64 kg/m², e para o grupo ENS foi de 25,98 kg/m² ($t\text{-value} = -0,73$, $p = 0,467084$). Esta medida foi possível em 209 pacientes do grupo OC e 169 pacientes do grupo ENS, havendo portanto uma perda dos dados em 4 (1,9%) pacientes do grupo OC e 3 (1,7%) pacientes do grupo ENS.

Relação entre a circunferência da cintura abdominal e do quadril

A CA e a CQ foram verificadas com o intuito do cálculo da relação CA/CQ. Houve diferença estatística significativa ($t\text{-value} = 3,38$, $p = 0,000802$).

Não foi possível obter o dado de CA em 36 indivíduos do grupo OC e em 16 do grupo ENS, representando uma perda de dados de 16,9% no grupo OC e 9,3% do grupo ENS. Quanto à CQ e consequentemente à relação CA/CQ, não foi possível obter este dado em 47 (22%) pacientes do grupo OC e 20 (11,6%) do grupo ENS.

Resumindo a Tabela 2, os indivíduos com OC eram predominantemente do sexo masculino, com CA e relação CA/CQ maior.

2. FATORES DE RISCO

Cada resultado encontrado será apresentado em detalhes nos subitens que se seguem abaixo.

2.1. Hipertensão Arterial Sistêmica

Na amostra OC, 178 pacientes de 190 eram hipertensos (93,7%), enquanto na amostra ENS os hipertensos eram 126 de 155 (81,3%), resultando em diferença significativa entre as amostras ($\chi^2 = 12,61$, $p = 0,00555$). Houve perda das informações em 23 (10,8%) casos na amostra OC e 17 (9,9%) casos na amostra ENS.

A tabela 3 mostra em detalhamento o grau de gravidade da doença hipertensiva nos grupos, através do número necessário de drogas para o controle pressórico. Houve diferença estatística significativa entre as duas amostras, de forma que os pacientes do grupo OC necessitam de maior número de medicações. Teste de $\chi^2 = 12,61$, com $p 0,005$.

Tabela 3: prevalência de HAS subdivida em número de medicações necessárias para o controle da PA. Teste de $\chi^2 = 12,61$, com $p 0,00555$.

	OC (%)	ENS (%)
Não hipertenso	6,32	18,71
1 medicação	31,05	27,10
2 medicações	33,68	30,32
3 medicações	28,95	23,87

2.2. Diabetes Mellitus

Não houve diferença significativa para a prevalência de DM entre as amostras. Dos pacientes portadores de OC, 74 de 213 eram diabéticos (34,7%), e

na amostra ENS estes eram 49 de 172 (28,5%), não houve perda de informações nas amostras ($\chi^2 = 2,50$, $p = 0,47484$).

Também procurou-se analisar a gravidade do DM averiguando o tipo de tratamento empregado. Todos os pacientes nas amostras eram portadores de DM tipo II. Não houve diferença estatística significativa no tipo de tratamento empregado para controle do diabetes (Tabela 4).

Tabela 4: prevalência de DM tipo II subdivida em tipo de medicações (ou apenas dieta) necessárias para o controle da doença. Teste de $\chi^2 = 2,50$ com $p = 0,47484$.

	OC (%)	ENS (%)
Não diabético	65,26	71,51
Dieta	4,23	4,65
Hipoglicemiante	23,94	17,44
Insulina	6,57	6,40

A glicemia de jejum foi verificada em 200 dos 213 pacientes do grupo OC e 171 dos 172 pacientes do grupo ENS. Houve diferença estatística significativa. No grupo OC a média da glicemia de jejum foi de 108,7 mg/dL e no grupo ENS foi de 101,8 mg/dL ($t\text{-value} = 2,19$, $p = 0,029402$). Houve perda de informação de 13 (5,6%) pacientes no grupo OC e 1 paciente no grupo ENS (0,6%).

A dosagem de HbGl foi aferida apenas nos diabéticos. Dos 74 pacientes com diagnóstico de DM no grupo OC, 63 tiveram a HbGl aferida, com média de 7,57%. No grupo ENS, 47 de 49 pacientes compunham uma média de 7,37%. Não houve diferença estatística entre estas medidas ($t\text{-value} = 0,66$, $p = 0,510800$). Houve perda de dados em 11 (14,9%) pacientes no subgrupo de diabéticos com OC e 2 (4,1%) no subgrupo de diabéticos com ENS.

2.3. Dislipidemia

Quanto à prevalência de DLP, os resultados também não foram estatisticamente significativos. Na amostra OC, 129 de 209 pacientes (61,7%)

eram portadores de dislipidemia, enquanto na amostra ENS 109 de 172 pacientes (63,4%), ($\chi^2 = 5,14$, $p = 0,16148$). Houve perda dos dados de 4 pacientes na amostra OC (1,9%) e nenhum paciente no grupo ENS.

Foram aferidos os valores dos seguintes exames para controle da DLP: colesterol total, fração LDL, fração HDL (*High Density Lipoproteins*) e triglicérides (TGL). As médias de valores de cada dosagem laboratorial nos grupos encontram-se na Tabela 5, mostrando valores menores de HDL, com significância, no grupo OC. Estes valores foram aferidos em todos os pacientes portadores de ENS e em 209 pacientes no grupo OC, resultando em uma perda de dados de 4 pacientes neste grupo, ou seja, 1,9%.

Tabela 5: Valores médios dos exames de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides em ambos os grupos. HDL: *High Density Lipoproteins*; LDL: *Low Density Lipoproteins*.

	OC	ENS	p
Colesterol (mg/dL)	182	189	0,142396
LDL (mg/dL)	107	109	0,528148
HDL (mg/dL)	47	52	0,000090
Triglicérides (mg/dL)	150	138	0,106080

2.4. Tabagismo

História pregressa ou atual de tabagismo estava presente em 163 de 213 (76,5%) pacientes da amostra OC, e em 93 de 172 (54,1%) pacientes portadores de ENS. Houve diferença estatística significativa ($\chi^2 = 103,18$, $p = 0,00001$), com nenhuma perda de informação nos grupos.

O Gráfico 1 ilustra a distribuição do hábito de tabagismo segundo o tempo de interrupção ou de tabagismo ativo entre os dois grupos. Não foi feito cálculo estatístico pela fragmentação dos dados em subgrupos.

Gráfico 1: história de tabagismo, subdivisão entre as duas amostras. Valores percentuais.

2.5. Insuficiência Coronariana

No grupo OC 76 de 212 (35,8%) pacientes tinham história positiva de ICO, e no grupo ENS 51 de 171 (29,8%). Não houve diferença estatística significativa entre as amostras ($\chi^2 = 1,55$, $p = 0,21314$). Houve perda das informações em 1 paciente de cada grupo, representando 0,5% no grupo OC e 0,6% no grupo ENS.

2.6. Insuficiência Cardíaca Congestiva

A presença de ICC na amostra OC foi verificada em 24 de 212 (11,3%) pacientes, e 21 dos 172 (12,2%) pacientes do grupo ENS. Não houve diferença estatística significativa ($\chi^2 = 0,07$, $p = 0,78778$). Não houve perda das informações no grupo ENS e houve perda em 1 (0,5%) paciente do grupo OC.

2.7. Doença Arterial Obstrutiva Periférica

O diagnóstico de DAOP estava presente em 108 de 211 (51,2%) pacientes do grupo OC. No grupo ENS os portadores de DAOP eram 46 de 172 (26,7%). O dado faltou em 1 paciente do grupo OC (0,5%). A diferença da prevalência foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 28,05$, $p = 0,00001$).

Procurou-se identificar e classificar a DAOP de acordo com o território afetado. O resultado encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6: DAOP classificada de acordo com o território acometido, incidência nos dois grupos. A porcentagem refere-se ao total dos pacientes em cada grupo.

	OC (N/%)	ENS (N/%)
Aorto-Iliaca	16 (7,6)	5 (2,9)
Iliaco-Femoral	8 (3,8)	4 (2,3)
Fêmoro-Poplitea	43 (20,4)	11 (6,4)
Infra-patelar	41 (19,4)	26 (15,1)

O ITB foi realizado em 174 pacientes no grupo OC e 131 pacientes no grupo ENS, com perda de dados em 39 (18,3%) pacientes do grupo OC e em 41 (23,8%) do grupo ENS. Houve diferença estatística significante entre os grupos. O grupo OC apresentou ITB de 0,78 em média, e o grupo ENS 0,91 em média ($t\text{-value} = -4,22$, $p = 0,000033$).

2.8 Insuficiência renal crônica (IRC);

No grupo OC o *Clearance* de Creatinina foi de 59,00 mL/min em média, enquanto no grupo ENS foi de 69,71 mL/min. Houve diferença estatística significativa ($t\text{-value} = -3,88$, $p = 0,000125$). Este dado foi verificado em 204 pacientes no grupo OC, representando uma perda de informações de 4,2%, e em 168 pacientes do grupo ENS, representando uma perda de 2,3%.

2.9. Antecedente familiar de doença cardiovascular

Foi verificada a história de antecedente familiar de doença cardiovascular (AFCV) e constatado que 112 (56,6%) de 198 pacientes do grupo OC apresentavam AFCV, enquanto 99 (61,1%) de 162 pacientes do grupo ENS apresentavam este dado positivo. Alguns pacientes não souberam informar este dado, o que acarretou em uma perda de informações em 15 (7%) pacientes no grupo OC e 11 (6,3%) pacientes no grupo ENS. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($\chi^2 = 0,76$, $p = 0,38368$).

2.10. Antecedente familiar de AVC

Os pacientes foram questionados quanto à história familiar de AVC (AFAVC). No grupo OC, 74 (37,4%) de 198 pacientes apresentavam história positiva para AFAVC, enquanto no grupo ENS este número era de 56 (34,6%) de 162 pacientes. Não houve diferença estatística significativa ($\chi^2 = 0,30$, $p = 0,58136$). Alguns pacientes não se recordavam ou não sabiam este dado o que resultou em perda de informações em 15 (7%) pacientes no grupo OC e 11 (6,3%) pacientes no grupo ENS.

Com o objetivo de apresentar a prevalência de fatores de risco e doenças associadas em uma forma concisa, e facilitando a leitura e compreensão dos dados, a Tabela 7 apresenta todos os valores reunidos.

Tabela 7: prevalência de comorbidades e fatores de risco para doença aterosclerótica da bifurcação carotídea. Análise comparativa.

	OC	ENS	p
HAS (%)	93,68	81,29	0,00555
DM (%)	34,74	28,49	0,47
DLP (%)	61,72	63,37	0,16
Tabagismo (%)	76,53	54,07	0,00001
ICO (%)	35,85	29,82	0,21
ICC (%)	11,32	12,21	0,78
DAOP (%)	51,18	26,74	0,00001
IRC (ClCreat)	59,00	69,71	0,000125
AF AVC (%)	37,37	34,57	0,58
AF Cardiovascular (%)	56,57	61,11	0,38

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *Diabetes Mellitus*; DLP: dislipidemia; ICO: insuficiência coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; IRC: insuficiência renal crônica; ClCreat: *clearance* de creatinina; AF AVC: antecedente familiar de acidente vascular cerebral; AF Cardiovascular: antecedente familiar cardiovascular.

3. SINTOMATOLOGIA, MORFOLOGIA E EVOLUÇÃO

3.1 NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

No momento do diagnóstico da oclusão carotídea foi verificado o sintoma correspondente e o grau de estenose contralateral. O diagnóstico de estenose ou oclusão carotídea foi feito em um dos dois momentos: através de USG *Doppler* após um sintoma ou como achado de exame diagnóstico quando o paciente é referenciado ao serviço por outra especialidade, principalmente Cardiologia, Clínica Médica ou Neurologia.

Observou-se que no grupo OC, 7 pacientes apresentavam oclusão bilateral das ACI. Dos que apresentavam oclusão unilateral (206), foram encontrados 107 (51,9%) pacientes portadores de doença contralateral moderada ou grave. Os resultados dos graus de estenose contralaterais no grupo OC encontram-se resumidos na Tabela 8.

Tabela 8 – Graus de estenose encontrados no grupo OC.

Graus de Estenose	N(%)
Estenose < 50% contralateral	99 (46)
Estenose 50 – 69% contralateral	52 (25)
Estenose > 70% contralateral	55 (26)
Oclusão bilateral	7 (3)

Em relação aos sintomas no momento do diagnóstico, os pacientes do grupo OC apresentaram maior número de sintomas em relação ao grupo ENS. Os sintomas foram divididos como sendo correspondentes ao lado ocluído, ou no caso do grupo ENS como correspondentes ao pior sintoma. Enquanto 110 pacientes (64,5%) do grupo ENS eram assintomáticos, este número foi de apenas 51 do grupo OC (23,9%) ($\chi^2 = 72,16$, $p = 0,000001$).

Os sintomas no grupo OC se dividiram em: 5 pacientes (2,4%) com amaurose fugaz, 22 (10,3%) com AIT, 75 (35,2%) com AVC menor, 41 (19,3%) com AVC maior, 19 (8,9%) com isquemia vértebro-basilar. Já no grupo ENS a

apresentação de sintomas foi a seguinte: 4 pacientes (2,3%) com amaurose fugaz, 13 (7,6%) com AIT, 25 (14,5%) com AVC menor, 7 (4,1%) com AVC maior, 12 (7%) com isquemia vértebro-basilar. (Gráfico 2)

Gráfico 2: diferença na prevalência dos sintomas no momento do diagnóstico entre os grupos OC e ENS. Assintom: assintomáticos; AIT: acidente isquêmico transitório, AVC <: acidente vascular cerebral menor; AVC >: acidente vascular cerebral maior; IVB: isquemia vértebro-basilar. Números apresentados em porcentagens.

Também procurou-se verificar a ocorrência de sintomas no momento do diagnóstico no lado contralateral ao da oclusão, ou da menor estenose no caso do grupo ENS. No grupo OC, 175 (82,2%) pacientes eram assintomáticos, 5 (2,3%) pacientes apresentavam amaurose fugaz, 7 (3,3%) apresentavam AIT, 11 (5,2%) apresentavam AVC menor e 2 (0,9%) apresentavam AVC maior. No grupo ENS, 157 (91,3%) pacientes eram assintomáticos, 1 (0,6%) paciente apresentou amaurose fugaz, 4 (2,3%) apresentavam AIT, 4 (2,3%) apresentavam AVC menor e 1 (0,6%) apresentava AVC maior. Quando comparados os grupos e os pacientes assintomáticos e aqueles com qualquer sintoma em relação ao lado contralateral

da OC, não houve diferença estatística significativa em relação aos sintomas ($\chi^2 = 7,33$, $p = 0,19702$).

Para confirmação do diagnóstico de oclusão, em alguns casos, foi necessário realizar exame de AngioTC, Arteriografia ou Angio Ressonância Magnética (AngioRNM), procedimento que também foi realizado em caso de dúvida em outros graus de estenose. No grupo OC 111 (52,1%) pacientes submeteram-se a algum dos exames supracitados, e no grupo ENS apenas 22 (12,8%) submeteram-se a algum desses exames. Houve diferença estatística significativa ($\chi^2 = 65,07$, $p = 0,00001$).

3.2 NA EVOLUÇÃO

Os pacientes foram seguidos por 37,81 (2 – 96) meses em média no grupo OC, e por 46,83 (1 – 96) meses no grupo ENS. Houve diferença estatística no tempo de seguimento ($t\text{-value} = -3,54$, $p = 0,000125$). Foi considerado que houve perda de seguimento em 7 (3,3%) pacientes no grupo OC e 11 (6,4%) pacientes no grupo ENS. Não houve diferença estatística significativa no número de perdas de seguimento ($\chi^2 = 2,06$, $p = 0,15084$).

Foi solicitado pelo menos um ultrassom *Doppler* carotídeo de controle no seguimento, de forma periódica anualmente, ou no surgimento de novo sintoma. Desta forma foi possível verificar se houve piora do grau de estenose em ambos os grupos. Observou-se que no grupo OC, 32 (15,0%) pacientes apresentaram piora do grau de estenose contralateral, enquanto no grupo ENS 4 (2,3%) pacientes pioraram o grau de estenose de qualquer um dos lados. Houve diferença estatística significativa entre os grupos ($\chi^2 = 18,15$, $p = 0,00011$). No grupo OC, 15 (7,04%) pacientes evoluíram para oclusão contralateral, o que não ocorreu em nenhum caso no grupo ENS, resultando em diferença estatística significativa ($\chi^2 = 12,60$, $p = 0,00039$).

Destes pacientes que apresentaram oclusão do lado contralateral durante a evolução (15 sujeitos), 4 apresentaram novos sintomas: 2 amauroses fugazes, 1 IVB e 1 AVC menor.

O gráfico 3 mostra a evolução da piora da estenose ao longo do tempo nos 2 grupos de pacientes.

Gráfico 3. Evolução do grau de estenose carotídea ao longo do tempo de seguimento.

Teste Wilcoxon de Gehan = -4,63, $p=0,000001$

Teste Cox-Mantel = -4,51, $p=0,000001$

Teste Log-Rank = 4,52, $p=0,000001$

Quanto aos sintomas neurológicos, verificou-se que 18 (8,5%) de 213 pacientes do grupo OC apresentaram novos sintomas na evolução, que foram subdivididos nas mesmas categorias que no momento do diagnóstico, a saber: 3 pacientes (1,4%) com amaurose fugaz, 3 (1,4%) com AIT, 4 (1,9%) com AVC menor, 2 (0,9%) com AVC maior, 6 (2,8%) com isquemia vértebro-basilar.

No grupo ENS 13 (7,55%) de 172 pacientes apresentaram novos sintomas neurológicos. Para os pacientes do grupo ENS os sintomas dividiram-se em: nenhum paciente com amaurose fugaz, 2 (1,2%) com AIT, 3 (1,7%) com AVC menor, 5 (2,9%) com AVC maior, 3 (1,7%) com isquemia vértebro-basilar. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à ocorrência de novos

sintomas neurológicos na evolução entre os dois grupos ($\chi^2 = 4,98$, $p = 0,41835$). O gráfico 4 ilustra os novos sintomas neurológicos na evolução nos dois grupos.

Gráfico 4: ocorrência de novos sintomas neurológicos na evolução de acordo com as categorias. Assint: assintomáticos; AF: amarse fugaz; AIT: acidente isquêmico transitório, AVC <: acidente vascular cerebral menor; AVC >: acidente vascular cerebral maior; IVB: isquemia vértebro-basilar. Valores em porcentagem.

Porém quando feita a correlação de novos sintomas, independente da presença de oclusão carotídea, entre aqueles que já eram sintomáticos no momento do diagnóstico encontrou-se uma relação diferente. Nos inicialmente assintomáticos, que eram 162 do total de 385 pacientes, 7 deles (4,3%) apresentaram sintomas na evolução. Quando se analisa os 223 pacientes que já apresentavam algum sintoma ao diagnóstico, a incidência de novos sintomas foi de 10,8% (24 pacientes). Houve diferença estatística significativa para este achado com $\chi^2 = 5,26$, $p = 0,0218$ e teste de Yates corrigido para continuidade com significância em valor próximo ($\chi^2 = 4,42$, $p = 0,0354$).

Quando analisa-se a ocorrência de novos sintomas neurológicos naqueles que apresentaram piora do grau de estenose, é possível ver que 5 (13,9%) pacientes de todos os 36 que apresentaram piora do grau de estenose apresentaram novos sintomas neurológicos, enquanto 26 (7,4%) de 349 que não tiveram piora do grau de estenose apresentaram novos sintomas. Não houve diferença estatística significativa ($\chi^2 = 1,3$, $p = 0,1764$).

Em relação aos sintomas cardiovasculares, pesquisou-se a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e isquemia crítica de membro inferior. No grupo OC, 20 (9,4%) dos 213 pacientes apresentaram algum tipo de evento cardiovascular na evolução. No grupo ENS, este número correspondeu a 14 (8,1%) de 172 pacientes. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($\chi^2 = 1,11$, $p = 0,77403$).

4. TRATAMENTO

4.1 CLÍNICO

O uso de anti-agregante plaquetário ou anti-coagulante estava presente em 184 de 211 (87,2%) pacientes do grupo OC. No grupo ENS este número era de 141 de 169 (83,4%). Não foi possível verificar esta informação em 2 (1%) pacientes do grupo OC e em 3 (1,7%) pacientes do grupo ENS. A diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 12,87$, $p = 0,00160$).

No grupo OC, 160 (75,8%) de 211 pacientes estavam recebendo estatina e/ou fibrato, enquanto no grupo ENS, 95 (56,8%) de 167 pacientes faziam uso destas medicações. Houve perda de dados em 2 (1%) pacientes do grupo OC e em 5 (2,9%) pacientes do grupo ENS. Houve diferença estatística significativa ($\chi^2 = 33,65$ $p = 0,000001$).

Também foi encontrada diferença estatística significativa para o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina. Enquanto no grupo OC 163 (77,6%) pacientes faziam uso desta medicação, no grupo ENS este número era de 105 (62,9%) pacientes ($\chi^2 = 9,84$, $p = 0,00171$). Houve perda de informações em 3 (1,4%) pacientes do grupo OC e 5 (2,9%) pacientes do grupo ENS.

Para o uso de beta-bloqueador não foi encontrada diferença estatística significativa entre as amostras. No grupo OC 91 (43,3%) pacientes usavam esta medicação, e no grupo ENS 69 (41,3%) o faziam ($\chi^2 = 0,15$, $p = 0,69403$). Os dados faltaram em 3 (1,4%) pacientes do grupo OC e 5 (2,9%) pacientes do grupo ENS.

As medicações utilizadas pelos pacientes encontram-se resumidas em destaque na Tabela 9 e separadas por grupo.

Tabela 9: medicações utilizadas em ambos os grupos para tratamento de estenose carotídea e doenças associadas. I-ECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

	OC (N/%)	ENS(N/%)	p
Anti-agregante	184 (87)	141 (83)	0,00160
Estatina/Fibrato	160 (75)	95 (56)	0,000001
I-ECA	163 (77)	105 (62)	0,00171
Beta-bloqueador	91 (43)	69 (41)	0,69403

4.2 CIRÚRGICO

Os pacientes do grupo OC que apresentavam estenose grave contralateral (maior que 70%) no momento do diagnóstico, ou durante a evolução foram encaminhados para tratamento cirúrgico com endarterectomia de carótida (ECA) em 6,57% (14 pacientes) e angioplastia carotídea (ATP) em 10,8% (23 pacientes). Quando analisamos o tratamento empregado no grupo ENS, observou-se que apesar da piora do grau de estenose, nenhum deles necessitou de tratamento cirúrgico, uma vez que não atingiram estenoses maior do que 70%.

Os sintomas neurológicos peri-operatórios foram analisados em separado para que não houvesse interferência naqueles pacientes que tiveram evolução natural da doença. Não houve nenhum sintoma neurológico nos 14 casos submetidos a endarterectomia, houve 2 (8,7%) pacientes com sintomas neurológicos em 23 submetidos a angioplastia (1 isquemia vértebro-basilar e 1 AVC menor), este último ipsilateral ao lado operado. Nos pacientes do grupo OC submetidos a tratamento clínico (mas com estenose contralateral acima de 70%) 16 de 176 (9,1%) apresentaram novos sintomas. Não houve diferença estatística significativa para ocorrência de novos sintomas neurológicos entre os grupos clínico e cirúrgico para o grupo OC ($\chi^2 = 1,39$, $p = 0,4997$).

5. SOBREVIDA E ÓBITOS

A curva de sobrevida dos pacientes do grupo OC quando comparada à do grupo ENS revela maior número de eventos na evolução no grupo OC (Gráfico 5). Durante a evolução observou-se 30 óbitos no grupo OC (14,1%), e 11 óbitos no grupo ENS (6,4%), resultando em diferença estatística significativa ($\chi^2 = 5,91$, $p = 0,0150$).

Gráfico 5: Óbitos em cada um dos grupos de acordo com a evolução.

Teste Wilcoxon de Gehan = 2,43 $p=0,01518$ *

Teste Cox-Mantel = 2,43 $p=0,01516$ *

Teste Log-Rank = 2,43 $p=0,01516$ *

Contudo, ao realizar-se cálculo não paramétrico de Mann-Whitney para analisar a diferença de idade dos óbitos entre os grupos OC e ENS verificou-se que não houve diferença estatística significativa. A média de idade dos óbitos no grupo OC foi de 71,6 anos no grupo OC e 68,5 no grupo ENS ($z = 1,1$, $p=0,269846$).

Analisando as causas dos óbitos, foi possível observar que 76,5% dos óbitos no grupo OC foram devido a causas cardiovasculares (IAM, ICC descompensada) enquanto 23,5% dos óbitos no grupo ENS foram devido às mesmas causas. Não houve diferença estatística ($\chi^2 = 6,42$, $p = 0,092$). Apenas 1 paciente em cada grupo apresentou AVC como causa do óbito.

De todos os óbitos analisados, apenas 4 pacientes haviam sido submetidos a intervenção cirúrgica prévia, 2 a endarterectomia e 2 a angioplastia. Os óbitos foram tardios e não relacionados à intervenção. As causas em dois pacientes foram cardiovascular, 1 por trauma e 1 por neoplasia. Não houve diferença estatística dos óbitos entre os pacientes que haviam sido submetidos a tratamento clínico ou cirúrgico ($\chi^2 = 0,29$, $p = 0,86635$).

A sobrevida acumulada em 5 anos foi calculada para ambos os grupos, independente da sintomatologia apresentada. No grupo OC a taxa foi de 76,7% e no grupo ENS 93,1%. Houve diferença estatística significativa com $p=0,00195$ (Teste Log-Rank). Gráfico 6.

Gráfico 6: Proporção cumulativa de sobrevida em 5 anos por grupo.

Teste Gehan's Wilcoxon= -3,28 $p=0,0105$ *

Teste Cox-Mantel= -3,10 $p=0,00195$ *

Teste Log-Rank= 3,10 $p=0,00191$ *

A sobrevida acumulada em 5 anos também foi calculada para pacientes sintomáticos e assintomáticos independente do grupo a que pertenciam. Para sintomáticos este número foi de 83,2%, e para assintomáticos foi de 87,0%. Não houve diferença estatística entre os grupos (Gráfico 7).

Gráfico 7: Proporção acumulada de sobrevida em 5 anos de sintomáticos e assintomáticos.

Teste Gehan's Wilcoxon= -1,02 $p=0,30565$

Teste Cox-Mantel= -1,12 $p=0,26417$

Teste Log-Rank= 1,13 $p=0,26053$

Calculou-se o risco relativo (RR) de óbito entre os dois grupos. Observou-se que nos primeiros dois anos o RR do grupo OC foi de 4,04. O gráfico 8 mostra a evolução do risco relativo entre os grupos ao longo do tempo.

Gráfico 8: Risco relativo de óbito do grupo OC quando comparado ao ENS, tempo demonstrado em meses.

Uma regressão multivariada de Cox foi realizada entre os grupos com as seguintes variáveis: idade, sexo, CA/CQ, DM, ICO e história de tabagismo. As variáveis diabetes e tabagismo foram estratificadas em diferentes grupos de gravidade conforme já descrito previamente. Com esta análise demonstrou-se que a idade, o sexo masculino, a diabetes insulino-dependente e ICO estão associadas a menores taxas de sobrevida. Além disso a presença de OC atua como fator independente para óbito quando ajustada para estas variáveis. Os resultados encontram-se na Tabela 10 a seguir.

Tabela 10: Regressão de Cox em que foram analisadas as seguintes variáveis: grupo ao qual o paciente pertencia, idade, sexo, relação CA/CQ, *diabetes mellitus* (DM), insuficiência coronariana (ICO), tabagismo. Akaike AIC 409.9 e BIC 437.6. CA: circunferência abdominal; CQ: circunferência do quadril.

	Hazard ratio	Desvio Padrão	z	p	95% IC	
					Inferior	Superior
Grupo	4.674	2.872	2.51	0.012	1.402	15.584
Idade	1.069	0.0311	2.30	0.021	1.009	1.132
Sexo	0.290	0.182	-1.97	0.049	0.085	0.0992
CA/CQ	3.790	12.353	0.41	0.683	0.006	2253.6
DM						
1	1.055	0.881	0.06	0.948	0.205	5.423
2	0.775	0.521	-0.38	0.705	0.208	2.896
3	6.787	4.508	2.88	0.004	1.847	24.948
ICO	2.821	1.371	2.13	0.033	1.088	7.312
Tabagismo						
1	1.023	0.643	0.04	0.971	0.298	3.506
2	0.358	0.253	-1.45	0.146	0.089	1.431
3	0.222	0.249	-1.34	0.181	0.024	2.011
4	5.891	5.377	1.94	0.052	0.985	35.247

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

No ambulatório de doença carotídea do HC-FMUSP estavam matriculados 1050 pacientes ao término da coleta de dados, de modo que a amostra OC corresponde a aproximadamente 20% do total de pacientes em seguimento.

A maior série de pacientes portadores de OC em estudo de evolução clínica na década de 80, descrita por Nicholls et al., contou com 212 pacientes ¹³. Os trabalhos relevantes publicados sobre evolução clínica neste tipo de afecção (OC) encontram-se resumidos na Tabela 11.

Tabela 11: Estudos de evolução clínica de portadores de OC.

Estudo	N pacientes com oclusão carotídea	Grupo controle	Tempo de Seguimento Máximo (anos)	Risco anual de sintoma neurológico – após evento inicial	Mortalidade em 5 anos	Intervenção contralateral
Cote, 1983 ³	47	Não	5	5 %	8,5 %	2,1 %
Nicholls, 1986 ¹³	212	Não	5	3 %	18,7 %	25,9 %
Faught, 1993 ¹⁴	167	Não	5	6 %	32 %	13,6 %
AbuRahma, 1998 ¹⁶	21 (bilateral)	Não	11	-	52 %	61,9 %
Flaherty, 2004 ⁸	75	Não	14	10 %	29 %	-
Bryan, 2012 ²²	80	Não	8	1,1 %	23% (em 4 anos)	17 %
Estudo atual	213	Sim	8	-	14,1% (em 8 anos)	17,4%

A partir da tabela acima é possível notar que se trata de trabalho inédito na literatura e com número expressivo de pacientes em uma análise comparativa. Por se tratar de ambulatório especializado, em hospital de atendimento terciário, muitos pacientes são provenientes de serviços de Neurologia, Cardiologia e Clínica Médica, e esta característica foi fundamental para proporcionar o estudo desta apresentação incomum da doença carotídea extracraniana.

Durante a análise de dados para este estudo, notou-se também que havia um número expressivo de pacientes portadores de oclusão da artéria carótida

comum (ACC, excluídos desta análise), afecção ainda menos frequente que a oclusão de ACI. Paralelamente ao atual estudo foi publicado um artigo com 40 pacientes portadores de oclusão de ACC ⁵⁸.

Para esta análise comparativa seria fundamental escolher um grupo controle com poucas possibilidades de ter sua evolução natural interrompida por um procedimento invasivo (endarterectomia ou angioplastia). Porém, deveria ser um grupo com doença carotídea (placa de ateroma na bifurcação carotídea). Pacientes com estenoses maiores (moderadas, severas ou críticas) tem maior probabilidade de sofrer intervenção comprometendo o estudo de evolução natural. No desenho deste estudo os extremos da doença aterosclerótica (estenose leve e oclusão) foram intencionalmente escolhidos para observar as diferenças.

FATORES DE RISCO

O predomínio do sexo masculino nos pacientes com OC corresponde a achados descritos na literatura ²³. Não há concordância sobre o predomínio de hipertensos, tabagistas ou diabéticos, e estes dados variam conforme o estudo²³. Porém é possível notar que outros estudos demonstraram prevalência semelhante de comorbidades, como por exemplo no artigo publicado por Bryan et al. em 2012, em que a população de pacientes com OC é constituída por 86% de hipertensos, 84% com história de tabagismo, 25% de diabéticos, 65 % de dislipidêmicos ²². Estes números na atual amostra OC foram: 94% hipertensos, 76% com tabagismo pregresso ou atual, 35% diabéticos, 62% dislipidêmicos.

Na atual análise de dados não foi encontrada diferença significativa de idade entre os grupos. Contudo, notou-se uma tendência de pacientes do grupo OC serem mais jovens do que o grupo ENS. Esperar-se-ia que a oclusão tem relação com o tempo de evolução da doença na bifurcação e portanto indivíduos mais velhos apresentariam esta doença. Mas este dado aponta para uma doença mais agressiva no jovem. Uma análise de subgrupo realizada no mesmo ambulatório mostrou uma prevalência maior de oclusões e suboclusões em

jovens com estenose carotídea⁵⁹. Neste estudo duas explicações são dadas para isso: formas mais agressivas de aterosclerose acometam pacientes mais jovens, ou que aqueles mais jovens estejam mais propensos a serem encaminhados a centros de referência para investigação de AVC ou outros sintomas neurológicos⁵⁹.

A HAS é um conhecido fator de risco para desenvolvimento de aterosclerose e sua relação com risco de AVC também é estabelecida na literatura ⁶⁰. Observando este fator de risco, isoladamente, os pacientes com OC tem uma prevalência maior de HAS e necessitam de mais drogas para seu controle. Estudos mostram que pequenas alterações no controle pressórico, da ordem de 10 mmHg podem reduzir o risco de AVC em 3 vezes e o de IAM em 5 vezes ⁶⁰, de forma que a necessidade de maior número de medicações para controlar a pressão é justificável para diminuir o risco de eventos secundários e em especial na população com estenose carotídea, pois poderia ser uma causa de piora da estenose para oclusão e após oclusão agindo ainda como fator de risco de novos eventos.

A associação de DM com piores graus de estenose carotídea foi documentada na literatura por diversos autores ^{61,62}. A DM é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão da placa aterosclerótica, de forma multifatorial: a hiperglicemia pode estimular proliferação endotelial e de células musculares lisas, além de causar glicosilação de proteínas na parede arterial, e oxidação de lipoproteínas, aumentando a aterogênese ⁶¹. No presente estudo não houve diferença estatística no número de diabéticos entre as amostras, mas é possível identificar uma tendência a maior prevalência no grupo OC. Além disso no grupo OC a média da glicemia de jejum foi significativamente maior, mostrando um pior controle glicêmico nestes pacientes.

Alguns estudos mostram a hiperlipidemia atuando como fator de risco independente para aterosclerose carotídea, além de contribuir para a progressão da placa de ateroma na bifurcação ⁶³. Os efeitos de diminuir o LDL a partir do uso de estatinas vão desde prevenção primária de AVC, até prevenção de eventos secundários em corionariopatas e portadores de DAOP ⁶⁴. Em uma análise univariada Kerenyi et al. encontraram maior nível de triglicérides entre

pacientes portadores de OC quando comparados a outros graus de estenose carotídea ⁶³. No presente estudo não foi encontrada diferença estatística para os valores dosados de colesterol total, LDL e triglicérides. Houve diferença estatística para níveis de HDL, que eram mais altos entre pacientes do grupo ENS. Embora a atual Diretriz de Controle da Dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia não recomende uma meta de HDL, reconhece-se seu valor no controle do risco cardiovascular pela atuação na proteção do leito vascular com inibição da fixação de moléculas de adesão ao endotélio e na aterogênese (recomendação I, evidência A) ⁶⁵. Se os níveis de HDL têm pouca interferência com uso de estatinas e fibratos este é um dado relevante pois mostra que os pacientes com OC primariamente tem um nível de distúrbio lipídico importante.

A associação de tabagismo e sua relação com estenose da bifurcação carotídea é demonstrada na literatura ⁶⁶. Em nossa análise houve diferença estatística significativa entre os grupos OC e ENS, e o Gráfico 1 mostra uma tendência de diferença na carga tabágica entre os grupos. Está demonstrado em artigo de Tell et al. que maior carga de maços-ano está relacionada a maiores graus de estenose carotídea ⁶⁶.

A aterosclerose é uma doença comprovadamente sistêmica e o acometimento de vários territórios simultâneos é esperado. Neste estudo não foi encontrada diferença estatística significativa para prevalência de ICO ou ICC entre as amostras, apesar de ser possível notar uma tendência de maior prevalência de ICO no grupo OC. Kallikazaros (1999) pesquisando 225 pacientes consecutivos com dor torácica e história conhecida de ICO encontrou prevalência de 73% de doença aterosclerótica carotídea, sendo 18% acima de 50% de estenose na bifurcação ⁶⁷. Observou-se também que quanto mais grave a doença coronariana mais grave o acometimento da carótida.

A associação de DAOP e estenose carotídea é comum e pode ser da ordem de 50% ³³. Em nosso estudo este número se confirmou nos pacientes portadores de OC. Estima-se que em pacientes com DAOP a chance de encontrar uma estenose carotídea entre 50-99% seja da ordem de 25%, enquanto em pacientes com ICO esta chance seja de 15% e 12% em pacientes com aneurisma de Aorta⁶⁸.

O Índice Tornozelo-Braço (ITB) é uma ferramenta importante para detectar a presença de DAOP de MMII, com boa especificidade e sensibilidade,

principalmente quando há dúvida quanto aos sintomas, na palpação de pulsos ou no controle evolutivo após uma revascularização de membro ⁴⁷. Com a medida objetiva do ITB documentou-se uma doença arterial periférica mais agressiva no Grupo OC, levando a necessidade de inclusão deste item na avaliação dos pacientes com estenose carotídea.

A relação entre doença renal crônica e estenose carotídea já foi demonstrada. Em pacientes hipertensos, a IRC esteve associada a pacientes portadores de estenose carotídea como fator independente ⁶⁹. Não foi possível encontrar na literatura dado que confirmasse se a doença renal terminal é mais prevalente no portador de OC do que no grupo controle. Muitas series não verificaram este dado. Bryan et al. encontraram 10% de portadores de insuficiência renal crônica entre os pacientes com OC e outros 6% em estágio terminal ²². Em nosso trabalho verificou-se que a média do *clearance* de creatinina era mais baixa no portador de OC. Valores abaixo de 50mL/min no geral indicam estágio moderado a grave de doença renal crônica.

A detecção, pelo histórico clínico, de antecedentes CV nas amostras estudadas foi difícil. Como os pacientes são idosos e moram longe de parentes mais próximos esta informação é imprecisa e sujeita a confusão. A história familiar de AVC ou de antecedente cardiovascular parece ser relevante na associação com doença aterosclerótica da bifurcação carotídea.

Um estudo mostrou que história familiar de AVC ou doença cardiovascular estavam significativamente associados com indivíduos portadores de estenose carotídea acima de 70%, com um OR de 2,02 quando comparados a um grupo sem estenose carotídea ou história de doença aterosclerótica ⁷⁰. A associação manteve-se presente mesmo após isoladas as variáveis de fatores de risco, dentre elas idade, sexo, IMC, tabagismo, HAS, DM, DLP. Em nosso estudo não foi encontrada diferença estatística para antecedente familiar de doença cardiovascular ou de AVC. É possível que isto se deva a dois fatores: alguns pacientes não lembravam ou não sabiam esta informação (cerca de 7% em cada grupo); ou o tamanho da amostra foi um fator determinante para isto.

DIAGNÓSTICO

O Ultrassom com Doppler Colorido é um exame com alta sensibilidade e especificidade para detectar estenoses acima de 70% e oclusão ⁴³, e apresenta concordância significativa com os achados de AngioTC cervical ⁷⁴, com valor preditivo positivo de 98,5 a 100% ⁷⁵.

Nos casos em que houve dúvida diagnóstica quanto à diferenciação de estenoses graves e longas com sinal do barbante (*string sign*) ou presença de OC, recomenda-se a realização de AngioTomografia cervical, USG com contraste de microbolhas ou arteriografia diagnóstica ⁴³. Uma calcificação densa pode produzir uma sombra acústica que impossibilita a avaliação mesmo com um transdutor em um plano diferente, nestes casos uma arteriografia diagnóstica pode se fazer necessária ⁷³. A AngioRNM é pouco utilizada devido à limitada disponibilidade no HCFMUSP e a tendência de superestimar lesões estenóticas ⁵⁷.

No presente estudo a preocupação maior foi diagnosticar precisamente as OC, pois de outra maneira episódios sintomáticos e evolução para estenoses maiores interfeririam nos resultados. Dada a importância do diagnóstico de OC para conduta e prognóstico de vida dos paciente esta análise colabora com futuros estudos e indica nesta situação a necessidade de aprofundamento diagnóstico.

APRESENTAÇÃO INICIAL DA DOENÇA

No momento do diagnóstico, 23,9 % dos pacientes com OC eram assintomáticos, enquanto no grupo controle este número era de 64,5%. Estes números são semelhantes aos da literatura, onde a taxa de assintomáticos iniciais no grupo OC variou de 20 a 27% ^{3,13,14,74}. Além disso na amostra inicial 54,5% dos pacientes portadores de OC apresentavam AVC correspondente ao lado da lesão oclusiva como sintoma inicial, e no grupo ENS, 18,6%, sem levar em consideração a lateralidade. Outros estudos demonstram AVC ipsilateral como sintoma inicial no grupo OC em 32 a 46% dos pacientes ^{3,13,14}. Um possível motivo para presença de pacientes graves neste ambulatório é o

referenciamento para atenção terciária. Outra possível explicação seria o diagnóstico tardio de doença na bifurcação carotídea ou baixo índice de investigação em pacientes de risco, problema que não ocorre somente neste serviço, como relatados em outros trabalhos ^{14,23}.

Fica evidente nesta amostra que sintomas graves como o AVC podem motivar o diagnóstico, e as oclusões carotídeas devem fazer parte da investigação clínica e de imagem perante um AVC.

DOENÇA CONTRALATERAL

No grupo oclusão, se levarmos em conta apenas os portadores de OC unilateral (total de 206 pacientes), foram encontrados 107 (51,9%) pacientes portadores de estenose contralateral moderada ou grave e 46% dos pacientes apresentavam graus leves de estenose contralateral, e este achado é compatível com demais trabalhos na literatura. Outros estudos contudo mostram 17 % de estenoses contralaterais graves nos pacientes portadores de OC ⁷⁴.

A doença carotídea contralateral significativa, associada a OC, desperta interesse e curiosidade. Pacientes com OC em um lado podem ter a tendência da mesma evolução do lado não ocluído ou pode significar reserva funcional encefálica limitada caso ocorra uma embolização ou AVC lacunar. O debate se estende também para a intervenção, quando intervir e o tipo de intervenção no lado não ocluído. Além disso esta análise mostra que o tratamento clínico deveria ser mais agressivo para impedir evento neurológico associado. A presença de estenose contralateral grave pode demonstrar uma tendência a um pior prognóstico neurológico e também pode estar associada a menores taxas de sobrevida ¹⁴.

OCCLUSÃO BILATERAL

Em um grande registro de pacientes com doença cerebrovascular sintomática com 6535 pacientes foram encontrados 1044 pacientes portadores

de OC, sendo 956 (91,6%) pacientes portadores de OC unilateral, e 88 (8,4%) com oclusão bilateral ¹. Nesta amostra, inicialmente 7 (3,3%) pacientes apresentavam OC bilateral, porém ao final do estudo, com a oclusão de outros 15 pacientes durante a evolução clínica, o número total se elevou para 22 (10,3%) pacientes com OC bilateral. Este é um achado relevante, visto que a larga maioria dos pacientes neste estudo continuava em seguimento clínico e realizando tratamento com as medicações preconizadas. Como no registro acima citado a análise restringiu-se a pacientes sintomáticos, isto poderia justificar um número inicialmente maior de pacientes portadores de oclusão bilateral.

PIORA DO GRAU DE ESTENOSE CONTRALATERAL

A piora do grau de estenose teoricamente pode se justificar devido a maior quantidade de fatores de risco para aterosclerose. Contudo em um trabalho desenvolvido no mesmo ambulatório ⁷⁵ observou-se que em uma população de portadores de estenose carotídea de diversos graus, a diferença entre o grupo que piorou o grau da estenose e o grupo que não apresentou piora foi a presença de valores séricos mais elevados de uréia e de fibrinogênio. A conclusão do estudo é que não apenas fatores de risco para aterosclerose como também fatores metabólicos, inflamatórios e hemodinâmicos podem contribuir para a progressão da placa de ateroma na bifurcação.

Nesta análise observou-se que no grupo OC 15,0% pacientes apresentaram piora do grau de estenose contralateral, enquanto no grupo ENS, apenas 2,3%. Além da progressão significativamente mais acentuada no lado contralateral dos pacientes com OC a gravidade da progressão foi pior chegando a oclusão completa em 15 pacientes. Pode-se questionar: ou estes pacientes têm doença agressiva, como parece ser, ou as carótidas contralaterais ocluíram mais pois partiram de níveis mais graves de estenose. Estudos mostram que em pacientes assintomáticos com estenoses acima de 70%, existe risco aumentado de evolução para oclusão e novos sintomas neurológicos principalmente nos primeiros três anos ^{18,19,23,76,77}.

Perler et al. acompanharam 44 pacientes previamente à oclusão e notaram que 64% deles apresentaram sintomas hemisféricos ipsilaterais antes da oclusão, em um tempo que variou de 1 a 120 meses ⁷⁸.

Em outro estudo realizado com pacientes portadores de OC e diferentes graus de estenose contralateral, observou-se progressão da doença em 34% dos indivíduos. Neste mesmo trabalho estimou-se um risco de progressão da estenose contralateral de 85,9% em 8 anos ⁷⁴, com risco anual estimado em 10,7%; 48,6% dos pacientes mudarão de faixa de gravidade durante a evolução natural. Neste mesmo estudo uma análise multivariada mostrou que ICO e sexo masculino atuaram como variáveis que contribuíram para o agravamento da estenose contralateral. Outros estudos também mostram que mesmo pacientes portadores de estenoses leves contralaterais a uma oclusão estão mais sujeitos a progressão do grau de estenose e portanto deveriam ser monitorados de forma mais próxima ^{74,79}. Este dado alerta para um fato importante, de que estes pacientes portadores de OC, apresentam não só maior risco de novos sintomas ipsilaterais, como também estão mais vulneráveis à progressão da doença contralateral com aparecimento de novos sintomas neurológicos.

Moneta et al. demonstraram que pacientes com estenoses assintomáticas maiores que 80% tiveram maior taxa de AVC (19%) e progressão para oclusão (29%) em 2 anos quando comparados a pacientes que foram submetidos a ECA por lesões similares (taxas de 4% e 0% respectivamente) ⁷⁶. No artigo de Roederer et al., também realizado antes do uso de estatinas e *guidelines* para tratamento clínico da doença carotídea, observou-se que 26% dos pacientes, com diversos graus de estenose apresentaram progressão da doença em 1 ano ¹⁸. Ao final de 3 anos, no mesmo trabalho, 36% dos pacientes classificados inicialmente como ENS apresentaram evolução do grau de estenose para maior que 50%.

Em estudos contemporâneos, após o uso da BMT, Bryan et al. demonstraram progressão da doença contralateral em 24% dos pacientes com OC ²², e den Hartog demonstrou um risco anual de 1,4% de apresentar nova oclusão em pacientes assintomáticos tratados clinicamente¹⁹. Mais recentemente alguns autores sugerem que a BMT realizada adequadamente poderia reduzir consideravelmente o risco de AVC em pacientes assintomáticos, com potencial

capacidade para diminuir a necessidade de intervenção cirúrgica nestes pacientes ⁸⁰.

Porém, nem sempre há tempo hábil para prevenir uma oclusão, e entre um retorno e outro o paciente já apresentou a oclusão acompanhada ou não de novo sintoma, originando a questão sobre o que poderia ser feito para evitar este evento: retornos com menor intervalo ou intervenções mais precoces. Este questionamento foi feito por outros autores na literatura e ainda permanece sem resposta ^{14,18,19,22}.

Diante destas evidências, a piora do grau de estenose não é inesperada mas certamente chamou a atenção pela forma agressiva e elevada que se apresentou na amostra OC, ainda que não tenha sido sintomática em todos os casos, e alerta para a necessidade de maior controle e prevenção. É possível afirmar portanto que este grupo de pacientes deve ser seguido de perto, e a intervenção medicamentosa deve ser vigorosa e bem vigiada, respeitando metas já bem estabelecidas com LDL menor que 70 mg/dL e PA menor que 130x80 mmHg. Além disso as mudanças de estilo de vida têm de ser adotadas, notadamente: perda de peso, cessação do tabagismo e exercício físico. O uso de anti-agregação plaquetária também deve ser o mais eficaz possível ^{25,65,81}.

SINTOMAS NA EVOLUÇÃO

Quando os pacientes são separados em sintomáticos e assintomáticos inicialmente, independente do grau de estenose, observamos que nos sintomáticos 10,8% apresentaram novos sintomas neurológicos na evolução, enquanto este número foi de 4,3% nos assintomáticos. Uma análise de subgrupo do NASCET mostrou que pacientes com estenoses sintomáticas maiores que 70% e presença de oclusão contralateral apresentam um risco de AVC de 69,4% em 2 anos, o que representa um risco 2,65 vezes maior quando comparado a pacientes com carótida contralateral pérvia ⁵⁵.

A taxa anual de AVC nos pacientes com OC na maioria das séries variou de 2 a 4% ^{14,15,19,22} quando somados sintomáticos e assintomáticos, mas há

trabalhos demonstrando até 10% de risco anual de AVC na população com OC ¹⁶. Contudo quando separados os pacientes sintomáticos de assintomáticos observam-se taxas de AVC diferentes na evolução.

O risco anual de evento AVC nos inicialmente assintomáticos tende a diminuir nos anos subsequentes à OC, e varia de 1 a 5% ^{3,13,22} mas há autores que referem um risco de AVC perto de 0% em 2 anos ⁸⁰. Alguns fatores anatômicos e fisiológicos podem explicar porque pacientes assintomáticos tendem a permanecer assim ao longo da evolução: maior e mais eficaz colateralização e características de estabilidade da placa de ateroma ^{12,22,27,82}.

Nos pacientes sintomáticos portadores de OC estudos apontam maior taxa de AVC, de 7 a 25% a ¹³⁻¹⁵. Um estudo mostra que pacientes com OC e AVC hemisférico ipsilateral têm risco 4 vezes maior de ter outro AVC hemisférico quando comparados a pacientes cuja apresentação inicial era um AIT ¹⁴. O risco anual de AVC específico para inicialmente sintomáticos com OC não foi calculado no presente estudo devido ao baixo número de AVCs deste grupo na evolução (6 pacientes ou 2,8%).

É importante lembrar contudo que 80% dos pacientes com AVC não apresentam AIT ou outro sintoma prévio como aviso, ou seja, terão AVC como sintoma inicial ^{80,82}. Na atual amostra, 4,3% dos pacientes que eram portadores de OC e inicialmente assintomáticos apresentaram novos sintomas neurológicos na evolução. (sintomas.)

Quanto aos sintomas neurológicos divididos por amostra neste estudo, verificou-se que 18 (8,5%) de 213 pacientes do grupo OC apresentaram novos sintomas na evolução, enquanto no grupo ENS 13 (7,55%) de 172 pacientes apresentaram novos sintomas neurológicos. A presença ou não de sintomatologia na apresentação inicial foi um fator determinante para pior evolução clínica nesta análise, assim como demonstrado por outros autores ^{13,14}. A maioria dos pacientes referenciados são tratados clinicamente por generalistas nos serviços de atendimento básico. Devido à provável deficiência destes atendimentos (falta de medicamentos, falta de profissionais de saúde, falta de atenção multidisciplinar) pode ter subestimado o número de novos eventos cerebrais na amostra de população menos susceptível, ENS. Os pacientes com OC

demandam mais atenção e por conseguinte seriam melhor atendidos diminuindo o número de eventos.

Um estudo recente com pacientes portadores de estenoses assintomáticas (por pelo menos 6 meses precedentes à inclusão no estudo) concluiu que o risco subsequente de AVC é resultado de uma combinação de fatores como morfologia da placa, grau de estenose, estresse hemodinâmico e história prévia de AIT ou AVC contralateral ²⁰. Algumas placas estão mais propensas à rotura quando possuem um centro lipídico e uma fina capa fibrosa submetida a erosão por macrófagos, sendo denominadas placas instáveis. Outras placas possuem núcleo fibroso e uma capa fibrosa espessa, e são pouco susceptíveis à rotura, contudo podem ser sede para desenvolvimento de trombos em sua superfície com potencial para embolização ²⁰. Estas características podem ser avaliadas no exame de USG com certa facilidade – as placas instáveis normalmente são ecolúcentes devido ao centro necrótico e predominantemente lipídico. Uma metanálise recente sugere que a ecolúscência pode estar associada a um risco relativo de 2,2 de AVC em pacientes assintomáticos ⁷. Contudo não existe atualmente consenso para avaliação da morfologia de placa como preditor isolado do risco de AVC em pacientes assintomáticos ^{7,10,20,83}. É possível que no futuro, com desenvolvimento de novas técnicas, a análise morfológica da placa que determina oclusão carotídea possa ajudar a prever risco de sintomas ipsilaterais.

Em colaboração com o Departamento de Neurologia, Instituto de Radiologia, Departamento de Patologia e Disciplina de Endocrinologia do HC-FMUSP a Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular (LIM 02) iniciou-se um estudo que visa correlacionar histologia da placa de ateroma com dados clínicos e morfológicos de imagem (dados não publicados e em fase piloto de execução).

TRATAMENTO CLÍNICO

Na época em que grandes estudos estavam em andamento, notadamente o *European Carotid Surgery Trial* (ECST), o *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy trial* (NASCET), o *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*

(ACAS) e o *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST), o conceito de BMT não era aplicado completamente ⁸⁴.

Atualmente os principais objetivos da BMT são: a) anti-agregação plaquetária; b) controle preciso das comorbidades e diminuição da pressão arterial com uso de múltiplas drogas; c) uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina em dose baixa; d) terapia medicamentosa com estatina; e) controle rigoroso da glicemia; f) cessação do tabagismo e g) exercícios físicos ⁸⁴. Estas intervenções provocaram redução de risco relativo da ordem de 20 a 25% de morte por causa cardiovascular ou de IAM e AVC não-fatal ⁸⁴.

Os pacientes portadores de OC utilizaram em maior número as seguintes medicações para controle de comorbidades e fatores de risco: anti-agregantes plaquetários, estatinas e/ou fibratos e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Em normas publicadas para tratamento de doença aterosclerótica carotídea extracraniana recomenda-se que níveis de pressão arterial sejam mantidos abaixo de 140x90 mmHg e que o LDL esteja abaixo de 100 mg/dL (Classe I, nível B) ²⁵. A Diretriz Brasileira para controle da Dislipidemia recomenda como meta o LDL abaixo de 70 mg/dL para pacientes de alto risco, o que inclui pacientes com aterosclerose manifesta como os desta análise ⁶⁵. Os benefícios da estatina para tratamento de doença carotídea parecem incluir a estabilização da placa assintomática e redução da embolização ⁸⁴. Um importante estudo mostrou que não houve benefício para redução de AVC durante o seguimento de pacientes com doença cerebral vascular previamente sintomática, e que provavelmente o benefício cardiovascular do uso da estatina começa após o quinto ano consecutivo da terapia ⁸⁵. Nesta análise foi feita pelo menos uma medida do perfil lipídico dos pacientes, sendo encontrado um LDL médio de 107 mg/dL para o grupo OC e 109 mg/dL para o grupo controle, sem contudo apresentar diferença estatística. No grupo OC 75% dos pacientes estavam recebendo estatina e/ou fibrato, enquanto no grupo ENS este número era de 56%. Com o uso mais frequente dos medicamentos e ainda assim uma evolução pior depreende-se que o grupo OC tem uma doença mais agressiva e/ou somente prescrever a medicação não significa BMT.

Ainda nas normas de recomendação aconselha-se que níveis de HbG1 em diabéticos fiquem abaixo de 7,0 % (Classe IIa, Nível A), sem contudo haver

estudos que demonstrem benefício na redução de eventos neurológicos secundários ^{25,86}. O atual consenso da Sociedade Americana de Diabetes advoga uma meta de HbG1 menor que 6,5 % para pacientes de alto risco, desde que não ocorra hipoglicemia persistente neste nível ⁸⁷. No grupo OC o valor médio encontrado para HbG1 foi de 7,57% e no grupo ENS foi de 7,37% ($p=0,510800$). Este número mostra que apesar de estarem próximos da meta o controle da *diabetes mellitus* poderia ser ainda mais rigoroso do ponto de vista de dieta e medicação e do controle laboratorial.

O uso de anti-agregante plaquetário é recomendado para qualquer grau de obstrução carotídea com AAS 75 a 325 mg diários, clopidogrel 75 mg diários ou dupla anti-agregação ²⁵. Na amostra OC, 87% dos pacientes estavam sob anti-agregação enquanto no grupo controle este número era de 83%. Estes dados do estudo atual mostram que, pelo menos quantitativamente, em nosso meio (país em desenvolvimento, com graves problemas sociais) o tratamento é prescrito. Porém a qualidade da prescrição dos anti-agregantes plaquetários, que envolve a adesão, resistência e frequência no uso, não foi avaliada e pode ter contribuído para os resultados obtidos.

O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina também foi estatisticamente diferente entre os grupos, predominando no grupo OC. Esta diferença pode justificar-se devido ao número significativamente maior de hipertensos na amostra OC. De qualquer forma, aproximadamente 20% dos hipertensos na amostra OC não estavam recebendo esta medicação.

Para o uso de beta-bloqueador não foi encontrada diferença estatística significativa entre as amostras. É possível que o uso de beta-bloqueador também possa ser aumentado entre os hipertensos, salvo contra-indicações que o impeçam. Não há evidências contudo que o uso destas medicações possa ter impacto na evolução da estenose carotídea, mas sim no auxílio do controle pressórico ²⁵.

É possível que em estudos mais recentes as taxas de eventos neurológicos subsequentes sejam reduzidas após a introdução da BMT e que nos próximos anos mudanças no controle sejam observadas ^{84,88}. Porém um grande fator limitante para obtenção melhores resultados com a BMT é a baixa adesão ao tratamento clínico. Este problema já foi identificado por outros autores. Estima-

se que apenas um quarto dos hipertensos em tratamento nos Estados Unidos consigam atingir a meta de pressão arterial abaixo de 140x90 mmHg, enquanto na Inglaterra este número é de 10% ⁸. A associação de múltiplas medicações é melhor para o controle pressórico, porém diminui ainda mais a adesão ao tratamento ⁸⁴.

Verificou-se que no grupo com IAM recente, em que se esperaria uma grande motivação para prevenção de eventos cardiovasculares, apenas 40% dos pacientes irão aderir ao tratamento nos 2 primeiros anos subsequentes ⁸⁴.

Estudos em pacientes portadores de estenoses assintomáticas mostram uma diminuição da taxa anual ipsilateral de AVC de até 70% desde 1995 ⁸⁰. Esta análise realizada neste estudo foi útil para verificar que a terapia clínica tem espaço para ser intensificada na população com OC mas também no paciente controle.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico com endarterectomia de carótida ou angioplastia foi empregado somente no paciente portador de estenose maior que 70% na carótida contralateral do grupo OC, conforme o preconizado na literatura vigente²⁶. No total foram 37 (17,4%) pacientes submetidos a intervenção no grupo OC. Apenas 2 (5,4%) pacientes deste total apresentaram sintomas. Apesar do baixo número, é possível afirmar que a OC não atuou como fator de risco independente de novos eventos para endarterectomia ou para angioplastia de carótida. Estudos mostram que as taxas de AVC pós-operatório na endarterectomia contralateral à OC são em torno de 0 a 4,8% ¹⁴.

A OC pode ser considerada um fator de risco independente para evento neurológico perioperatório, mas este fato não é consenso na literatura ^{25,26,28}. Há um debate atual intenso sobre qual tipo de intervenção seria mais segura para pacientes com OC. Um importante trabalho da década de 90, o NASCET (*North American Symptomatic Endarterectomy Trial*) mostra uma incidência em 30 dias pós ECA de AVC ou óbito de 14,3% para pacientes sintomáticos com OC e 5% para pacientes com carótida contralateral patente ²⁶. Todavia, constatou-se

redução do risco absoluto de AVC ipsilateral em 2 anos em 47% quando as intervenções nestes pacientes foram comparadas a tratamento clínico ⁸⁹. Quando analisa-se o paciente assintomático portador de OC, os resultados do estudo ACAS (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*) sugerem que ECA em pacientes assintomáticos portadores de OC contralateral não traz benefício a longo prazo na prevenção de AVC e óbito ⁹⁰.

O tratamento cirúrgico com ECA pode diminuir significativamente o risco de uma estenose contralateral maior que 70% evoluir para oclusão sintomática¹⁹. ECA contralateral à oclusão também parece exercer um efeito benéfico na prevenção de AVC ipsilateral a oclusão devido a melhora das condições de circulação colateral ³³. Uma análise de subgrupo do NASCET mostrou que em pacientes com oclusão contralateral a ECA pode conferir uma redução do risco absoluto de AVC da ordem de 47% em 2 anos ⁸⁹.

Em relação à ATP na presença de OC de um lado os resultados foram favoráveis sem significar fator de risco para intervenção ⁷⁷.

Não houve nenhum sintoma neurológico nos 14 casos submetidos a ECA. Naqueles submetidos a ATP, observou-se 2 (8,7%) pacientes com sintomas neurológicos (1 isquemia vértebro-basilar e 1 AVC menor). Com este pequeno número de pacientes não é possível concluir sobre a influência da OC como fator independente de risco neurológico para um ou outro procedimento. É possível afirmar contudo que um número maior de pacientes e maior tempo de seguimento proporcione uma análise melhor fundamentada para esta questão em nosso meio.

Alguns trabalhos recentes tentaram argumentar que a BMT poderia ser mais benéfica ou tão benéfica quanto a intervenção cirúrgica na prevenção de AVC para paciente assintomático portador de estenose maior que 70%. Muitos fundamentam esta ideia no fato que os pacientes não aderem às medicações e mudanças de estilo de vida preconizadas pela BMT corretamente, mas caso as metas fossem cumpridas o risco de uma intervenção, quer seja ECA ou ATP poderia ser evitado ^{10,80}. Os principais críticos desta opinião afirmam que os resultados do declínio de AVC após introdução da BMT devem ser cuidadosamente interpretados, uma vez que muitas vezes os pacientes que receberam o tratamento medicamentoso tinham na verdade estenoses entre 50 a

70%, e por isso naturalmente já tem risco menor para AVC no longo prazo. Outro ponto relevante é a dificuldade de aderência ao tratamento clínico por grande parte dos pacientes ⁸⁸.

SOBREVIDA E ÓBITOS

Durante o seguimento observou-se 30 óbitos no grupo OC (14,1%), e 11 óbitos no grupo ENS (6,4%), resultando em diferença estatística significativa. Outros estudos demonstram que o grau de estenose contralateral pode estar relacionado a menor taxa de sobrevida principalmente do grupo que apresenta estenoses de 50 a 79% em relação ao grupo com estenose contralateral leve ¹⁴. Contudo isto não é consenso na literatura, uma vez que há grupos que acreditam que a taxa de óbitos na população com OC não difere da de outros graus de estenose carotídea ¹³.

Dados da literatura mostram que a principal causa de óbito nesta população de pacientes portadores de OC é cardíaca (50 a 65%) ^{13,33}, sendo o AVC responsável por até 17% dos óbitos ¹³. Analisando as causas dos óbitos, foi possível observar que 76,5% dos óbitos no grupo OC foram devido a causas cardiovasculares, principalmente IAM e ICC descompensada, enquanto 23,5% dos óbitos no grupo ENS foram devido às mesmas causas. Apenas 1 paciente em cada grupo apresentou AVC como causa do óbito.

A análise do risco relativo de óbito no presente estudo mostrou um RR de 4,04 nos dois primeiros anos para o grupo OC em relação ao ENS, com decréscimo após os anos subsequentes, porém sempre significativamente mais alto. É possível demonstrar assim que a OC é um marcador da doença aterosclerótica sistêmica que pode influenciar a sobrevida do paciente.

A análise multivariada demonstra ainda que a idade, o sexo masculino, a diabetes insulino-dependente e ICO estão associadas a menores taxas de sobrevida. Além disso a presença de OC atua como fator independente para óbito quando ajustada para estas variáveis.

Houve uma diferença significativa para a taxa de sobrevida cumulativa ao final de 5 anos entre os grupos OC e ENS, mas não entre sintomáticos e assintomáticos. A taxa de sobrevida em 5 anos no grupo OC foi de 76,7 %, que é

comparável a outros estudos feitos há mais de 20 anos, cujos números variaram entre 62 e 77% ^{2,13}, e em outros mais recentes, com taxa de 63% ¹⁴. É interessante notar que apesar da grande evolução em terapia medicamentosa para esta doença a mortalidade não foi afetada, e as principais causas de óbito permanecem inalteradas.

Este é um aspecto que do ponto de vista de saúde pública deveria ser explorado. Um investimento maior em pré e pós consultas com agentes de saúde para orientar os pacientes em todos os aspectos do melhor tratamento médico é recomendável. A prescrição de medicamentos, sem vigilância de aderência e sem contemplar outros aspectos na mudança do estilo de vida (tabagismo, perda de peso, dieta, exercícios) pode representar uma falsa sensação de boa atenção, não comprovada com nossos resultados.

POTENCIAIS VIESES

Um potencial viés relacionado a esta análise está no perfil populacional atendido em um hospital terciário, que tende a selecionar maior número de casos graves ou de sintomáticos. Contudo é justamente esta característica que possibilitou a análise com uma amostra expressiva de pacientes.

Apesar do prontuário dedicado e preenchido de forma prospectiva, este estudo ainda é uma análise retrospectiva, o que implica em maior número de perda de dados e potenciais perdas de acompanhamentos, ainda que isto possa ocorrer também nas análises prospectivas.

Outro possível viés é que não houve busca por isquemias silenciosas, uma vez que foi feito seguimento dos pacientes com USG Doppler e consulta médica, porém não houve mapeamento de lesões isquêmicas silenciosas com tomografias de crânio periódicas.

Neste estudo não foi contemplada a análise de atividade inflamatória ou estados de hipercoagulabilidade apesar de serem muito provavelmente fatores relevantes para o desenvolvimento da placa de ateroma na bifurcação carotídea⁹¹.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

No grupo OC observou-se predomínio de pacientes do sexo masculino, tabagistas, hipertensos, portadores de DAOP e IRC.

Não houve maior incidência de eventos neurológicos durante a evolução clínica associado à condição de OC, mas sim à presença ou ausência de sintomas na apresentação inicial. Também não houve maior incidência de eventos cardiovasculares neste grupo. A OC esteve associada com maior mortalidade por qualquer causa e menor sobrevida acumulada. A análise multivariada mostrou que a OC atua como fator independente para óbito quando ajustada para idade, sexo masculino, diabetes insulino-dependente e ICO.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Fields, W. S. and Lemak, N. A., Joint study of extracranial arterial occlusion. X Internal Carotid Artery Occlusion. *JAMA*, 1976, 235, 2734–2738.
2. Furlan AJ, Whisnat JP, Baker HL: Long-term prognosis after carotid artery occlusion. *Neurology* 1980;30:986-88.
3. Cote R, Barnett HJM, Taylor DW. Internal carotid occlusion: A prospective study. *Stroke* 1983;14:898-902.
4. Högberg D, Kragsternan B, Björck M et al. Carotid artery atherosclerosis among 65-year-old swedish men – a population-based Screening Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:5-10.
5. Timsit SG, Sacco MS, Mohr JP et al. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke* 1992; 23:486-91.
6. Conrad MF, Baloum V, Mukhopadhyay S et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg* 2013;58:128-35.
7. Gupta A, Chazen JL, Hartman M et al. Cerebrovascular Reserve and Stroke Risk in Patients With Carotid Stenosis or Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2012;43:2884-2891.
8. Flaherty ML, Flemming KD, McClelland R et al. Population-based study of symptomatic internal carotid artery occlusion. Incidence and long-term follow-up. *Stroke* 2004;35:e349-52).

9. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D et al. ESVS Guidelines. Invasive Treatment for Carotid Stenosis: Indications, Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37: S1-S19.
10. Conrad MF, Michalczyk MJ, Opalacz A et al. The natural history of asymptomatic severe carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2014;60:1218-26.
11. Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors. Part I of III. *Angiology* 2000;51:793-808.
12. Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA et al: Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke* 1997;28:2084-93.
13. Nicholls S, Kohler T, Bergelin R, et al. Carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 1986;4:479e85.
14. Faught W. Presentation and natural history of internal carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 1993;18:512e23.
15. Verlato F, Camporese G, Bernardi E et al. Clinical outcome of patients with internal carotid artery occlusion: A prospective follow-up study. *J Vasc Surg* 2000;32:293-8.
16. AbuRahma AF, Copeland SE. Bilateral internal carotid artery occlusion: natural history and surgical alternatives. *Cardiovasc Surg* 1998;6:579-83.
17. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 2016;374:1533-41.
18. Roederer GO, Langlois YE, Jager KA et al. The natural history of carotid arterial disease in asymptomatic patients with cervical bruits. *Stroke* 1984;15:605-13.

19. den Hartog AG, Halliday AW, Hayter E et al: Risk of stroke from new carotid artery occlusion in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-1. *Stroke* 2013;44:1652-9.
20. Nicolaides AN, Kakkos S, Griffin M et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:275-284.
21. Paciaroni M, Caso V, Venti M, et al. Outcome in patients with stroke associated with internal carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:108e13.
22. Bryan D, Carson J, Hall H et al. Natural History of Carotid Artery Occlusion. *Ann Vasc Surg* 2012;27:186-93.
23. Pierce GE, Keushkerian SM, Hermreck AS et al. The risk of stroke with occlusion of the carotid artery. *J Vasc Surg* 1988;8:74-80.
24. AbuRahma AF, Stone PA, Abu-Halimah S et al. Natural history of carotid artery occlusion contralateral to carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2006;44:62-6.
25. Brott TG, Halperin JL, Abbara S 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: Executive summary. *Cathet Cardiovasc Interv* 2013;81:E75–E123.
26. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445-53.

27. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107e16.
28. Faggioli G, Pini R, Mauro R et al. Contralateral Carotid Occlusion in Endovascular and Surgical Carotid Revascularization: A Single Centre Experience with Literature Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:10-20.
29. Antoniou GA, Kuhan G, Sfyroeras G et al. Contralateral occlusion of the internal carotid artery increases the risk of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2013;57:1134-45.
30. Yang SS, Kim YW, Kim DI et al. Impact of contralateral carotid or vertebral artery occlusion in patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2014;59:749-55.
31. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
32. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-84.
33. Ballotta E, Da Giau G, Satarello G et al. Natural history of symptomatic and asymptomatic carotid artery occlusion contralateral to carotid endarterectomy: a prospective study. *Vasc Endovasc Surg* 2007;41:206-11.
34. Rothwell PM: The interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001;22:11-14.

35. Durazzo AES, Sitrângulo CJ, Presti C et al. Peripheral obstructive arterial disease: what kind of clinical treatment are we recommending to our patients? *J Vasc Br* 2005;4:255-64.
36. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P et al. for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1693-700.
37. Kinikini D, Sarfati MR, Mueller MT, Kraiss LW. Meeting AHA/ ACC secondary prevention goals in a vascular surgery practice: an opportunity we cannot afford to miss. *J Vasc Surg* 2006; 43(4):781-787.
38. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with PAD (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/ AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113(11):463-654.
39. 2011 ACCF/AHA Focused update of the guideline for the management of patients with peripheral arterial disease (updating the 2005 guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Vasc Surg* 2011;54(5):e32-e58.
40. Chang VY, Handa KK, Fernandes M et al. Improving cardiovascular prevention through patient awareness. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58:550-56.

41. Larrue V, Berhoune N, Massabuau P, et al. Etiologic investigation of ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2011;76(23): 1983-1988.
42. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus conference. *Ultrasound Q* 2003;19(4):190-198.
43. Ventura CAP, da Silva ES, Cerri GG et al. Can contrast-enhanced ultrasound with second-generation contrast agents replace computed tomography angiography for distinguishing between occlusion and pseudo-occlusion of the internal carotid artery? *Clinics* 2015;70:1-6.
44. Hood DB, Mattos MA, Mansour A et al. Prospective evaluation of new duplex criteria to identify 70% internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 1996;23:254-61.
45. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio, Report of a WHO Expert Consultation. World Health Organization. 8–11 December 2008. Retrieved March 21, 2012.
46. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ et al. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22:391-398.
47. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation* 2012;126:2890-909.
48. Jerrard-Dunne P, Markus HS, Steckel DA, Buehler A, Kegler SV, Sitzler M. Early carotid atherosclerosis and family history of vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2): 302-306.
49. Rodriguez-Colon SM, Mo J, Duan Y et al. Metabolic Syndrome Clusters and the Risk of Incident Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2009;40:200-205.

50. Timaran CH, McKinsey JF, Schneider PA, Littooy F. Reporting standards for carotid interventions from the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2011;53(6):1679-1695.
51. Baker JD, Rutherford RB, Bernstein EF et al. Suggested standards for reports dealing with cerebrovascular disease. *J Vasc Surg* 1988;721-9.
52. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-607.
53. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M et al. What is a minor stroke? *Stroke* 2010;41:661-666.
54. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
55. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
56. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-28.
57. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 2011;54:e1-e31.
58. Belczak S, Mulatti GC, Abrão SR et al. Common carotid artery occlusion: a single-center experience in 40 cases. *Int J Angiol* 2016;25:39-43.

59. da Silva ES, Giglio PN, Waisber DR et al. Obesity Is a Risk Factor for Significant Carotid Atherosclerosis in Patients Aged 39 to 55 Years. *Angiology* 2014;65(7):602-606.
60. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-8.
61. Göksan B, Erkol G et al. Diabetes as a determinant of high-grade carotid artery stenosis: Evaluation of 1,058 cases by Doppler sonography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001;10:252-256.
62. Delcker A, Deiner HC, Wilhelm H. Influence of vascular risk factors for atherosclerotic carotid artery plaque progression. *Stroke* 1995;26:2016-2022.
63. Kerenyi L, Mihalka L, Csiba L et al. Role of Hyperlipidemia in Atherosclerotic Plaque Formation in the Internal Carotid Artery. *J Clin Ultras* 2006;34:283-88.
64. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003;163:669.
65. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:1-36.
66. Tell GS, Polak JF, Ward BJ et al. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1994;90:2905-8.
67. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S et al. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999;30:1002-7.

68. Thapar A, Shalhoub J, Dharmarajah B et al. Should we stop testing for asymptomatic carotid atherosclerosis? *J Neurointerv Surg* 2013;5:94-96.
69. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, et al. Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category: the Suita study. *Stroke* 2013; 44: 3537–3539.
70. Khaleghi M, Isseh IN, Jouni H et al. Family History as a Risk Factor for Carotid Artery Stenosis. *Stroke* 2014;45:2252-2256.
71. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JK et al. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet* 2006;367:1503-12.
72. Titi M, George C, Bhattacharya D et al. Comparison of carotid Doppler ultrasound and computerised tomographic angiography in the evaluation of carotid artery stenosis. *Surgeon* 2007;5:132-6.
73. Mansour MA, Mattos MA, Hood DB et al. Detection of Total Occlusion, String Sign, and Preocclusive Stenosis of the Internal Carotid Artery by Color Flow Duplex Scanning. *Am J Surg* 1995;170:154-58.
74. Brengman ML, O'Donnell SD, Mullenix P et al. The fate of a patent carotid artery contralateral to an occlusion. *Ann Vasc Surg* 2000;14:77-81.
75. Batagini NC, da Silva ES, Ventura CAP et al. Analysis of risk factors and diseases associated with atherosclerosis in the progression of carotid artery stenosis. *Vascular* 2016;24:59-63.
76. Moneta GL, Taylor DC, Nicholls SC et al. Operative versus nonoperative management of asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis: improved results with endarterectomy. *Stroke* 1987;18:1005-1010.

77. Sabeti S, Schlager O, Exner M et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke* 2007;38:2887-94.
78. Perler PA, Burdick JF, Williams GM. Does contralateral internal carotid artery occlusion increase the risk of carotid endarterectomy? *J Vasc Surg*. 1992;16:347-353.
79. Muluk SC, Muluk VS, Sugimoto H, et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis: a natural history study in 1004 patients. *J Vasc Surg* 1999;29:208-214.
80. Naylor AR: Opinion: Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:116-124.
81. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95 Supl1:1-51.
82. Nicolaides AN, Kakkos SK, Kyriacou E et al: Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg* 2010;52:1486-1496.
83. Abbott AL, Donnan GA. Does the 'High Risk' Patient with Asymptomatic Carotid Stenosis Really Exist? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:524-533.
84. Naylor AR. Does the Modern Concept of 'Best Medical Therapy' Render Carotid Surgery Obsolete? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:457-461.
85. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
86. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 371;1392-1406.

87. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Clin Diabetes* 2016;34:3-21.
88. Naylor AR. Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon* 2015;13:34-43.
89. Naylor AR, Rothwell PM, Bell PRF. Overview of the principal results and secondary analyses from the European and the North American randomised trials of carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:115–129.
90. Baker WH, Howard VJ, Howard G et al. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke* 2000;31:2330-4.
91. Valentine RJ, Kaplan HS, Green R et al. Lipoprotein (a), homocysteine, and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a prospective, controlled analysis. *J Vasc Surg* 1996;23:53-63.

APÊNDICE

Serviço de Cirurgia Vascular do H.C.F.M.U.S.P

Fatores de risco tradicionais e não tradicionais associados à doença vascular

Data da consulta: ____/____/____

Dados demográficos

Nome: _____ RGHC: _____

Rua: _____ N°: _____ Compl: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Fone: (____) _____ (____) _____ (____) _____

Data nascimento: ____/____/____ Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino

Raça: ☐ Branca ☐ Preta ☐ Parda ☐ Amarela ☐ Indígena

Escolaridade:

☐ Não alfabetizado	☐ 5a a 8ª série do 1º grau
☐ Somente alfabetizado	☐ 2º grau
☐ 1ª a 3ª série do 1º grau	☐ Superior
☐ 4ª série do 1º grau	☐ Não sabe

Origem:

☐ INCOR	☐ UBS
☐ Geriatria HC	☐ Hospital secundário
☐ Clínica Médica HC	☐ Outro: _____

Hábitos sociais

Tabagismo: ☐ Nunca fumou.
☐ Ex-tab. parou há ____ anos, e fumou ____ cig/dia/____ a
☐ Fuma ____ cig./d/____ anos.
Orientação anti-tabagismo ☐ Sim ☐ Não ☐ N.S.A.

Etilismo: ☐ Nega ☐ Ex-etilista ☐ Alcoólatra

Orientação nutricional: ☐ Sim ☐ Não

Atividade física: ☐ Sim ☐ Não

Antecedentes familiares

AVC: ☐ S ☐ N ☐ ? ICO: ☐ S ☐ N ☐ ? Aneurisma: ☐ S ☐ N ☐ ?

Antecedentes pessoais

CARDIOCIRCULATÓRIO

HAS ☐ Nega ☐ Sim, **com** tratamento ☐ Sim, **sem** tratamento

DLP ☐ Nega ☐ Sim, **com** tratamento ☐ Sim, **sem** tratamento

ICO ☐ Nega ☐ Assintomático com investigação positiva
☐ Sintomático ☐ Sintomático com intervenção

Sintomas DVP ☐ Nega ☐ Claudicação ☐ Dor isquêmica de repouso
☐ Lesão Trófica

Antecedentes pessoais

ENDÓCRINO

DM ☐ Não ☐ Tto dieta ☐ Tto hipo.oral ☐ Tto. Insulina

Tempo de diagnóstico DM: _____

Doença da tireóide ☐ Não ☐ Hipotireoidismo ☐ Hipertireoidismo

IRC ☐ Não ☐ Dialítico

Intervenção carotídea ☐ Não ☐ Endarterectomia ☐ Angioplastia

Intervenção aneurisma ☐ Não ☐ Sim

Eventos NEUROLÓGICOS

☐ Nega D E D E D E

1.AIT ☐ ☐ 4.Sintoma vértebro-basilar ☐ ☐ 6.AP ☐ ☐

2.AVC maior ☐ ☐ 5.Isquemia Cerebral difusa ☐ ☐ 7.AF ☐ ☐

3.AVC menor ☐ ☐ 8.Outros sintomas: _____ ☐ ☐

Nº	Data	Nº	Data	Nº	Data
_____	____/____/____	_____	____/____/____	_____	____/____/____

Medicação de uso habitual

☐ AAS	☐ insulina	☐ HCT
☐ Clopidogrel	☐ glibenclamida	☐ furosemida
☐ ticlopidina	☐ metformina	☐ clonidina
☐ dipiridamol	☐ captopril	☐ anlodipina
☐ marevan	☐ enalapril	☐ nifedipina
☐ fibrato	☐ losartan	☐ _____
☐ ezetimibe	☐ propranolol	☐ _____
☐ sinvastatina	☐ atenolol	☐ _____
☐ atorvastatina	☐ carvedilol	☐ _____

Exame físico

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm C.A.: _____ cm Quadril: _____ cm

PAD: _____ x _____ mmHg PAE: _____ x _____ mmHg

Doppler vascular

MID TA: _____ mmHg MIE TA: _____ mmHg

TP: _____ mmHg TP: _____ mmHg

DVP ☐ Aorto-ilíaca ☐ Ilíaco-femoral ☐ Fêmoro-poplíteia ☐ Perna

Pulsos	Ca	Te	Ra	Ul	Fe	Po	Ta	Tp
D	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
E	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Sopros ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Aorta ☐ Não Palpável ☐ Palpável - normal ☐ Palpável - aumentada

Exames radiológicos

Exame	USG Doppler				ANGIOTC				ANGIORNM				ARTERIOGRAFIA			
Data	____/____/____				____/____/____				____/____/____				____/____/____			
	Carótida		Vertebral		Carótida		Vertebral		Carótida		Vertebral		Carótida		Vertebral	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
< 15%	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
15 - 49%	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
50 - 69%	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
70 - 99%	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
100%	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Velocidade	_____	_____	_____	_____												
Diâmetro do AAA	_____cm				_____cm				_____cm							

OBS: _____

TC de crânio: _____

Exames laboratoriais

Hb/Ht	____/____	Ur/Cr	____/____	Leptina	_____
Leuco	_____	PCR	_____	Homocisteína	_____
Plaquetas	_____	Col	_____	Adiponectina	_____
INR/R	____/____	Trig	_____	Lipo(a)	_____
Glicemia	_____	HDL	_____		_____
Hb glicada	_____	LDL	_____		_____
ác úrico	_____	VLDL	_____		_____

OBS: _____