CRISTIANO VENTORIM DE BARROS

**Estudo comparativo entre
ultra-sonografia com Doppler colorido,
angiografia por ressonância magnética,
por subtração digital 2D e 3D
na doença dos vasos carotídeos cervicais**

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

Área de concentração: Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Claudia da Costa Leite

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Barros, Cristiano Ventorim de

Estudo comparativo entre ultra-sonografia com Doppler colorido, angiografia por ressonância magnética, por subtração digital 2D e 3D na doença dos vasos carotídeos cervicais / Cristiano Ventorim de Barros. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientadora: Claudia da Costa Leite.

Descritores: 1.Arterias carótidas 2.Estenose das carótidas 3.Angiografia por ressonância magnética 4.Arteriografia 5.Ultra-sonografia Doppler em cores 6.Estudo comparativo

USP/FM/SBD-315/09

DEDICATÓRIA

Agradeço a **Deus** por minha existência e por me permitir chegar até aqui, realizando esta etapa tão importante da minha vida.

Agradeço aos meus pais, **Luiz Fernando** e **Rosa**, por terem se dedicado tanto a minha formação, sempre acreditando em mim e me apoiando em meus objetivos, além de me servirem sempre de inspiração.

À **Fernanda** minha amiga, namorada, noiva e futura esposa, pelo amor e carinho, e por ter me apoiado e me ajudado, de maneira constante e imprescindível.

Aos meus irmãos, **Vinicius** e **Júlia**, pela dedicação e carinho constantes.

Aos meus professores e orientadores, que ao longo de toda minha vida me estimularam e serviram de exemplo para essa vitória.

AGRADECIMENTOS

À querida Profa. Dra. Claudia Costa Leite, pela orientação, persistência e motivação, com paciência e animação, sempre me dando exemplo de profissionalismo e me ajudando a superar as dificuldades.

Aos Drs. Joseph Benabou, Paulo Puglia Filho e Leandro Tavares Lucato pela dedicação, incentivo e companheirismo e pelo auxílio na execução desta tese, tendo dedicado tantas horas à realização e interpretação desses exames, esse trabalho também é deles...

Aos colegas médicos, residentes, técnicos, biomédicos, equipe de enfermagem, recepcionistas e demais funcionários dos Setores de Ressonância Magnética, Ultrasonografia e Radiologia Intervencionista do Instituto de Radiologia do HCFMUSP, pelo carinho, participação e incentivo, que sempre me deram nas diversas etapas do trabalho.

Aos Drs. Calógero Presti, Erasmo Simão, Prof. Dr. Pedro Puech-Leão, além dos demais médicos, residentes e funcionários do serviço de Cirurgia Vascular do HCFMUSP, principalmente do Ambulatório de Carótidas que tantas vezes freqüentei para realização desta tese, pelo encaminhamento de pacientes, apoio e auxílio quando necessário.

À Dra. Adriana Bastos Conforto e Prof. Dr. Milberto Scaff, além dos demais médicos, residentes e funcionários do serviço de Neurologia do HCFMUSP, também pelo encaminhamento de pacientes, apoio e auxílio quando necessário.

Ao estatístico João Sato, pelo apoio constante, orientação e suporte mesmo nas horas mais difíceis e nos prazos mais curtos.

Aos médicos e funcionários da Santa Casa de Misericórdia de Vitória e da Escola de Medicina da Santa Casa (EMESCAM), especialmente às Dras. Maria da Penha Rodrigues D'Ávila e Isabel Cristina Andreatta Lemos e ao Dr. Danilo Nagib Salomão, pelo incentivo, apoio e estímulo para realização deste trabalho e por acreditarem no meu trabalho.

Aos colegas médicos e funcionários de meus locais de trabalho (Santa Casa, Santa Ana, Imagem Diagnóstica, Mednuclear e Medical Center) por terem me apoiado e me ajudado a completar esta missão.

Aos meus parentes e amigos, por compartilhar seu apoio nos momentos bons e nos momentos difíceis deste trabalho.

Aos pacientes que me estimularam, incentivaram, participaram e acreditaram em mim e que espero tenha ajudado ou possa de alguma forma ajudar com a realização deste trabalho.

A todos aqueles que participaram em algum momento deste trabalho, obrigado.

Normalização Adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Gráficos	xii
Lista de Abreviaturas	xiv
Lista de Símbolos	xvii
Lista de Siglas	xviii
Resumo.....	xix
<i>Summary</i>	xx
1- INTRODUÇÃO	1
2- OBJETIVOS	7
3- REVISÃO DE LITERATURA.....	10
3.1 - Epidemiologia.....	11
3.2 - Definição de estenose carotídea.....	15
3.3 - Diagnóstico por Imagem.....	26
3.3.1 - Ultra-sonografia	26
3.3.1.1 - Introdução, histórico e aplicações.....	26
3.3.1.2 - Técnicas utilizadas / Estratégias de Imagem / Interpretação das imagens	27
3.3.1.3 - Perspectivas / Avanços	32
3.3.1.4 - Dificuldades / Resumo	33
3.3.2 – Angiografia por ressonância magnética	36
3.3.2.1 - Introdução, histórico e aplicações.....	36
3.3.2.2 - Técnicas utilizadas / Estratégias de Imagem / Interpretação das imagens	38
3.3.2.3 - Perspectivas / Avanços	53
3.3.2.4 - Dificuldades / Resumo.....	57
3.3.3 - Arteriografia por subtração digital (2D e 3D)	61
3.3.3.1 - Introdução, histórico e aplicações.....	61
3.3.3.2 - Técnicas utilizadas / Estratégias de Imagem / Interpretação das imagens	63
3.3.3.3 - Perspectivas / Avanços	64
3.3.3.4 - Dificuldades / Resumo.....	68
4- MÉTODOS	74
4.1 - Introdução	75
4.2 - Ultra-sonografia com Doppler colorido.....	78
4.2.1 - Aparelho.....	78
4.2.2 - Procedimento	78
4.2.3 - Interpretação	79
4.3 – Angiografia por ressonância magnética	84
4.3.1 - Aparelho.....	84
4.3.2 - Procedimento	84
4.3.2.1 - Exame angiográfico	86
4.3.3 - Interpretação	86

4.4 - Arteriografia por subtração digital	93
4.4.1 - Aparelho.....	93
4.4.2 - Procedimento	93
4.4.3 - Interpretação.....	96
4.5 - Comparações realizadas.....	101
4.6 - Análise estatística	104
5 - RESULTADOS	108
5.1 - Resultados gerais	109
5.2 - Comparação USDC X ASD 2D.....	116
5.3 - Comparação ARMC X ASD 2D.....	119
5.4 - Comparação USDC X ASD 3D	122
5.5 - Comparação ARMC X ASD 3D	125
5.6 - Comparação (USDC+ARMC) X ASD 2D	128
5.7 - Comparação (USDC+ARMC) X ASD 3D	129
5.8 - Comparação ASD 2D X ASD 3D.....	130
5.9 - Concordância e correlação.....	136
6- DISCUSSÃO	137
7- CONCLUSÕES	157
8- ANEXOS	160
Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	161
Anexo B - Casuística	166
Anexo C - Resultados de todos os parâmetros analisados	167
9- REFERÊNCIAS	169

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Desenho esquemático demonstrando os métodos de medida NASCET, ECST e ACC de estenose da artéria carótida interna	20
Figura 2 –	Medida ultra-sonográfica do grau de estenose em ACI direita demonstrando estenose acima de 70% (cerca de 80%).....	80
Figura 3 –	Exemplificação da medida do grau de estenose da ACI direita pela ressonância magnética, determinada como >70% (exatamente 75%).....	88
Figura 4 –	ARMC demonstrando artéria carótida interna direita com oclusão completa (seta vermelha), observando-se a artéria carótida externa (ACE) pérvia e normal (seta azul).....	90
Figura 5 –	Artéria carótida interna direita visualizada pela ARMC, demonstrando suboclusão caracterizada por mínimo fluxo fino e irregular distal, sem áreas de descontinuidade da coluna de fluxo (“flow void”) evidente	91
Figura 6 –	ARMC demonstrando a artéria carótida interna esquerda (seta vermelha) com estenose de 70% a 94%, caracterizada por pequena área de ausência de fluxo (“flow void”), mas com restante do vaso distal de calibre “preservado”, semelhante ao da artéria carótida externa	92
Figura 7 –	Exemplificação de medida da estenose da ACI direita, no modo 2D pela ASD, determinada como maior que 70% (exatamente 84%)	97
Figura 8 –	Exemplificação da medida da estenose da ACIE, no modo SSD da ASD, demonstrando estenose maior que 70% (seta) (exatamente 92%).....	98
Figura 9 –	Suboclusão da ACIE, visualizada no modo SSD da ASD (seta), caracterizada por áreas de ausência de fluxo (áreas de subtração / ausência de opacificação), com fluxo distal fino e levemente irregular (espessura menor que a da artéria carótida externa).....	99
Figura 10 –	Suboclusão da ACIE (seta), no modo 2D da ASD caracterizada por importante afilamento e irregularidade do fluxo, sem áreas aparentes de descontinuidade de opacificação	100

Figura 11 –	ACI direita com uma estenose >70%, demonstrando uma comparação entre os quatro métodos estudados: (A) USDC (B) ARMC (C) ASD 2D e (D) ASD 3D no modo SSD.....	102
Figura 12 –	ACI esquerda com uma estenose >70%, demonstrando uma comparação entre os quatro métodos estudados: (A) USDC (B) ARMC (C) ASD 2D e (D) ASD 3D no modo VR.....	103
Figura 13 –	(A) ASD 2D com incidência oblíqua anterior esquerda na ACI esquerda, demonstrando o ponto de medida da maior estenose, que por este método foi de 60%. (B) ASD 3D da mesma artéria, na incidência em que foi demonstrada a maior estenose, medida em 73%	134
Figura 14 -	(A) ASD 2D com incidência oblíqua anterior direita na ACI direita, demonstrando medida da maior estenose em 72%. Observa-se porém, sobreposição de imagens no local da medida determinando uma medida do diâmetro do vaso maior que o real no ponto de estenose. ASD 3D demonstrou tratar-se na verdade de uma estenose de 63%. (B) ASD 2D da ACI esquerda em incidência de perfil, demonstrando uma estenose de 82%. Observa-se que o “caliper” no ponto de medida da estenose ficou menor que o contorno real do vaso, e no ponto distal foi medido na dilatação pós estenótica, desse modo superestimando a estenose. ASD 3D (C) da mesma artéria que demonstrou tratar-se na verdade de uma estenose de 63%	135

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Revisão da literatura de diferentes medidas para classificação da estenose carotídea pela USDC, utilizando vários “thresholds”, e quando disponíveis demonstrando o desempenho de cada uma delas	30
Tabela 2 -	Classificação ultra-sonográfica dos diferentes graus de estenose.....	81
Tabela 3 -	Classificação ultra-sonográfica dos diferentes graus de estenose segundo Grant et al. (2003).....	83
Tabela 4 -	Resumo da distribuição das classes de estenoses, incluindo suboclusões e oclusões, encontradas nos diferentes métodos diagnósticos nas 98 artérias carótidas internas estudadas	112
Tabela 5 -	Resumo dos resultados das medidas estatísticas de concordância e correlação e das medidas quantitativas obtidas nas diferentes comparações realizadas.....	115
Tabela 6 -	Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido nas artérias carótidas internas pelo USDC e ASD 2D	118
Tabela 7 -	Tabela comparativa do grau de estenose máximo das artérias carótidas internas obtido pela ARMC e ASD 2D	121
Tabela 8 -	Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido nas artérias carótidas internas pelo USDC e ASD 3D.....	124
Tabela 9 -	Tabela comparativa do grau de estenose máximo das artérias carótidas internas obtido pela ARMC e ASD 3D	127
Tabela 10 -	Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido das medidas concordantes da USDC e ARMC, e a ASD 2D	128
Tabela 11 -	Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido das medidas concordantes da USDC e ARMC, e a ASD 3D	129
Tabela 12 -	Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido nas artérias carótidas internas pela ASD 2D e ASD 3D.....	132

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Resumo da avaliação da qualidade geral dos exames de ARMC, nas 98 artérias carótidas internas estudadas	111
Gráfico 2 -	Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na USCD versus a obtida na ASD 2D, no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando uma leve tendência a um maior número de pontos acima da linha de igualdade, indicando que o USDC tendeu a superestimar a lesão quando comparada com a ASD 2D.....	117
Gráfico 3 -	Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na USDC e na ASD 2D versus a média das medidas, no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que variaram muito e que a maioria das medidas (pontos) não possuem concordância satisfatória.	117
Gráfico 4 -	Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na ARMC versus a obtida na ASD 2D no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) encontram-se próximas a linha de igualdade, indicando que a ARMC e a ASD 2D obtiveram estimativas semelhantes do grau de estenose.....	120
Gráfico 5 -	Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na ARMC e na ASD 2D versus a média das medidas, no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) se mantêm entre as barras pontilhadas demonstrando uma concordância satisfatória entre os métodos.....	120
Gráfico 6 -	Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na USCD em comparação com a obtida na ASD 3D no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando uma leve tendência a um maior número de medidas (pontos) acima da linha de igualdade, indicando que o USDC tendeu a superestimar a lesão quando comparada com a ASD 3D	123

Gráfico 7 -	Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na USDC e na ASD 3D versus a média das medidas, no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que variaram muito e que a maioria das medidas (pontos) não possuem concordância satisfatória.	123
Gráfico 8 -	Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na ARMC versus a obtida na ASD 3D no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) encontram-se próximas a linha de igualdade, ou levemente abaixo, indicando que a ARMC e a ASD 3D obtiveram estimativas semelhantes do grau de estenose, e quando foram diferentes a ARMC teve leve tendência a subestimar as lesões	126
Gráfico 9 -	Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na ARMC e na ASD 2D versus a média das medidas, no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) se mantêm entre as barras pontilhadas demonstrando uma concordância satisfatória entre os métodos.....	126
Gráfico 10 -	Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na ASD 3D versus a obtida na ASD 2D no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) encontram-se próximas a linha de igualdade, indicando que a ASD 3D e a ASD 2D obtiveram estimativas semelhantes do grau de estenose.....	131
Gráfico 11 -	Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na ASD 2D e na ASD 3D versus a média das medidas, no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) se mantêm entre as barras pontilhadas demonstrando uma concordância satisfatória entre os métodos.....	131

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	artéria carótida comum
ACE	artéria carótida externa
ACI	artéria carótida interna
ACRBG	agente de contraste para ressonância magnética baseado no gadolínio
ACS	angioplastia carotídea com colocação de “stent”
AIT	ataque isquêmico transitório
Angio-TC	angiografia por tomografia computadorizada
ARM	angiografia por ressonância magnética
ARMC	angiografia por ressonância magnética contrastada
ASD	arteriografia por subtração digital
ASD 2D	arteriografia por subtração digital convencional, em duas dimensões
ASD 3D	arteriografia por subtração digital rotacional, em três dimensões
AVC	acidente vascular cerebral
CD	“compact disc” mídia
D	direita
Dist	distal
DP	desvio padrão
Dr.	doutor
Dra.	doutora
E	esquerda
EC	endarterectomia carotídea
et al.	e outros
Fat sat	“fat saturation” - saturação de gordura

FLAIR	“fluid-attenuated inversion-recovery” - recuperação da inversão com supressão de água
FNS	fibrose nefrogênica sistêmica
FSE	“fast spin echo” – eco de spin rápido
FSPGR	“fast spoiled gradient recalled echo”
GRE	“gradient-echo” - eco de gradiente
GRAPPA	seqüência paralela “generalized auto-calibrating partially parallel acquisitions”
IC	índice carotídeo
IVS	índice de velocidade sistólica
ISN	índice sonográfico do NASCET
Min	mínimo
MIP	projeção de máxima intensidade
MPR	reformatação multiplanar
PC	“phase-contrast” – técnica de contraste de fase
PD	“power Doppler”
PR	padrão de referência
Prox	proximal
Prof.	professor
Profa.	professora
Rel	relação
RM	ressonância magnética
SENSE	“sensitive encoding” - seqüência paralela
SMASH	“simultaneous acquisition of spatial harmonics” - seqüência paralela
SPGR	“spoiled gradient recalled echo”
SSD	“surface shaded display”

TC	tomografia computadorizada
TE	tempo de eco
TFG	taxa de filtração glomerular
TOF	“time of flight” – tempo de voo
TR	tempo de repetição
US	ultra-sonografia
USDC	ultra-sonografia com Doppler colorido
VPD	velocidade de pico diastólico
VPDM	velocidade de pico diastólico mínimo
VPS	velocidade de pico sistólico
VPSM	velocidade de pico sistólico máximo
VR	“volume rendering”

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
<	menor do que
>	maior do que
2D	duas dimensões
3D	três dimensões
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
F	french
mg	miligrama
MHz	megahertz
mL	mililitro
mL/s	mililitro por segundo
mm	milímetro
mmol	milimol
ms	milissegundo
mT/m	militesla por metro
RM	ressonância magnética
s	segundo
T	Tesla

LISTA DE SIGLAS

ACAS	“Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study”
ACR	“American College of Radiology” – Colégio Americano de Radiologia
ACST	“Asymptomatic Carotid Surgery Trial”
CAPPesq	Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa
CBR	Colégio Brasileiro de Radiologia
EUA	Estados Unidos da América
ECST	“European Carotid Surgery Trial”
FDA	“Food and Drug Administration”
FM	Faculdade de Medicina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INRAD	Instituto de Radiologia
NASCET	“North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial”
OMS	Organização Mundial de Saúde
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Serviço de Biblioteca e Documentação
USP	Universidade de São Paulo

RESUMO

Barros CV. *Estudo comparativo entre ultra-sonografia com Doppler colorido, angiografia por ressonância magnética, por subtração digital 2D e 3D na doença dos vasos carotídeos cervicais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 193 p.

INTRODUÇÃO: Os métodos diagnósticos não invasivos, como a ultra-sonografia com Doppler colorido (USDC) e a angiografia por ressonância magnética contrastada (ARMC) têm sido cada vez mais utilizados para o estudo da estenose das artérias carótidas internas (ACI). Nos testes comparativos a arteriografia por subtração digital bidimensional (ASD 2D) tem sido o padrão de referência, porém é um método caro, invasivo e com diversas complicações descritas, além disso, com a realização da arteriografia por subtração digital rotacional (ASD 3D), começou a se interrogar se a ASD 2D não estaria subestimando as estenoses. **OBJETIVOS:** Comparar as medidas de estenose obtidas pelos métodos não invasivos com a ASD 2D e 3D, utilizando o critério do North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), além de comparar os dois métodos invasivos entre si, tentando identificar se os métodos não invasivos podem substituir a ASD 2D na rotina e se a ASD 2D tende subestimar a estenose em relação a ASD 3D. **MÉTODOS:** 92 pacientes que haviam sido indicados de maneira prospectiva e consecutiva para realização da ASD 2D, foram selecionados para o estudo, sendo encaminhados para realizar também a ASD 3D, a ARMC e o USDC. Os resultados das medidas da maior estenose, realizadas através das imagens fonte em estação de trabalho, por dois observadores em consenso, obtidas em cada um dos testes (USDC, ARMC) e dos resultados concordantes dos dois, foi comparada com os exames de referência (ASD 2D e ASD 3D). Foi feita também uma avaliação dos resultados dos exames invasivos entre si. **RESULTADOS:** 98 ACI foram incluídas no trabalho. Os resultados obtidos pelo coeficiente de correlação de Pearson e pelo coeficiente de correlação intraclasse, que variaram de 0,91 a 0,96, demonstraram respectivamente uma excelente correlação entre as modalidades diagnósticas e que há uma forte concordância entre os seus resultados (ambos com $p < 0,001$). Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia das diversas comparações variaram respectivamente de 76 a 100%, de 92 a 100%, 79 a 100%, 90 a 100% e 90 a 100%. **DISCUSSÃO:** As comparações com maior sensibilidade, especificidade e acurácia foram respectivamente a (USDC+ARMC) x ASD 3D com 100%, 100% e 100%; ARMC x ASD 3D com 100%, 96% e 97% e ASD 2D x ASD 3D, com 89%, 94% e 93%. A ASD 2D categorizou as estenoses em 11 casos (11,3%) uma classe abaixo das obtidas na ASD 3D, além de classificar 4 estenoses a menos que a ASD 3D na classe de 70-94%. **CONCLUSÕES:** Os métodos não invasivos principalmente se avaliados em conjunto podem substituir a ASD 2D na avaliação da estenose da ACI. A ASD 2D tendeu a “subestimar” levemente as estenoses quando comparada com a ASD 3D.

Descritores: 1.Arterias carótidas 2.Estenose das carótidas 3.Angiografia por ressonância magnética 4.Arteriografia 5.Ultra-sonografia Doppler em cores 6.Estudo comparativo

SUMMARY

Barros CV. *A comparative study of Doppler ultrasound, magnetic resonance angiography, 2D and 3D digital subtraction angiography in cervical carotid steno-occlusive disease* [thesis]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2009. 193 p.

INTRODUCTION: Noninvasive techniques such as Doppler ultrasound (DUS) and contrast enhanced magnetic resonance angiography (CEMRA) are each day more used in the evaluation of the internal carotid arteries (ICA). On comparison studies 2D digital subtraction angiography (2D DSA) has been considerate as the reference standard, however it's an expensive and invasive method, with well known risks, besides the use of 3D digital subtraction angiography (3D DSA) showed that 2D DSA can potentially result in an underestimation of the stenosis. **OBJECTIVES:** Compare stenosis measurements of noninvasive methods with 2D and 3D DSA, using the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) criteria, compare the two noninvasive methods with each other, trying to identify if they can substitute 2D DSA on the daily basis and if that 2D DSA tends to underestimate the stenosis compared with 3D DSA. **METHODS:** 92 patients that were prospective and consecutive scheduled for 2D DSA were selected to participate in the study which included perform also a 3D DSA, CEMRA and DUS. The measurements of the greatest stenosis, made with the raw images in a workstation, by two observers in consensus, obtained with each modality (DUS, CEMRA) and the concordant results of both, were compared with the reference standard (2D and 3D DSA). Also a comparison between the invasive methods was made. **RESULTS:** 98 ICA were included. The results obtained by Pearson correlation coefficient and intraclass correlation coefficient, that range from 0.91 and 0.96, showed respectively a excellent correlation between the diagnostic modalities and that there are a great agreement between them (both with $p < 0.001$). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy values of the different comparisons range respectively from 76% to 100%, 92 to 100%, 79 to 100%, 90 to 100% and 90 to 100%. **DISCUSSION:** Comparisons with higher sensitivity, specificity and accuracy were respectively (DUS+CEMRA) x 3D DSA, with 100%, 100% and 100%; CEMRA x 3D DSA with 100%, 96% and 97% and 2D DSA x 3D DSA with 89%, 94% and 93%. 2D DSA categorized 11 cases (11,3%) of ICA stenosis as one category lower than 3D DSA, including 4 less cases of the 70-94% class. **CONCLUSIONS:** The noninvasive methods, especially if evaluated together, can replace 2D DSA in the study of cervical carotid steno-occlusive disease. 2D DSA tends to lightly underestimate carotid stenosis when compared to 3D DSA.

Keywords: 1. Carotid arteries 2. Carotid stenosis 3. Magnetic resonance angiography 4. Angiography 5. Doppler ultrasound 6. Comparison study

1- Introdução

A doença cerebrovascular é a primeira causa de morte isolada no Brasil, a segunda causa de morte no mundo e a terceira causa geral de morte nos Estados Unidos (EUA) (Bonita *et al.*, 2004; Lotufo, 2005; Datasus, 2005; Rothwell *et al.*, 2005; Lavados *et al.*, 2007; Rosamond *et al.*, 2008). Desde a antiguidade se conhece a relação entre a doença das artérias carótidas internas (ACI) e o acidente vascular cerebral (AVC), por isso, para seu tratamento e prevenção, a investigação imaginológica da doença carotídea tem grande importância (Quest, 1990; Gurgel, 2003).

Vários estudos clínicos multicêntricos, controlados e randomizados, demonstraram que a determinação do grau de estenose é fundamental para selecionar os indivíduos de alto risco ou propensos a desenvolverem acidentes vasculares encefálicos, nos quais se deve iniciar um tratamento clínico ou optar por um procedimento terapêutico invasivo oportuno, a fim de se reduzir a mortalidade, a morbidade, os custos e as sequelas (NASCET trial collaborators, 1991; ECST collaborative group, 1991; NASCET steering committee, 1991; Hobson *et al.*, 1993; Souza *et al.*, 2005).

Acredita-se que pacientes assintomáticos com redução de diâmetro da artéria carótida interna maior que 60% se beneficiam da endarterectomia, como demonstrado no “Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study” (ACAS) (ACAS executive committee, 1995). O “North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial” (NASCET) e o “European Carotid Surgery Trial” (ECST) definiram que estenoses da ACI $\geq 70\%$ são lesões cirúrgicas em pacientes sintomáticos (NASCET trial collaborators, 1991; ECST collaborative group, 1991). Por essas razões a determinação da presença de lesão carotídea e o grau da estenose

tornam-se críticas na avaliação dos pacientes com doença carotídea (Rofsky e Adelman, 1998). De maneira geral, o risco de AVC e os benefícios da cirurgia são diretamente proporcionais ao grau de estenose (NASCET trial collaborators, 1991; Barnett *et al.*, 1998; El-Saden *et al.*, 2001).

Nestes estudos realizados no início e meados da década de 1990, a arteriografia por subtração digital bidimensional (ASD 2D) foi usada como método “padrão ouro” para determinar o grau de estenose da artéria carótida interna e para a indicação de intervenção cirúrgica (NASCET trial collaborators, 1991; ECST collaborative group, 1991; ACAS executive committee, 1995; Asymptomatic Carotid Surgery Trial collaborative group; 2004). Este procedimento invasivo, além de ser caro e não amplamente disponível, tem riscos de complicações variando desde alterações locais (hematomas, pseudoaneurismas) a alterações sistêmicas, tais como nefrotoxicidade e reações alérgicas, complicações neurológicas leves a graves, inclusive com risco de morte (Hankey *et al.*, 1990; Davies, Humphrey, 1993; Moore, 2003; Hathout *et al.*, 2003). Alguns trabalhos demonstraram que embora a mortalidade relacionada à arteriografia seja baixa, a frequência de eventos neurológicos menores varia de 1% a 4%, e o risco de eventos maiores de 0,6% a 1,3% (Hankey *et al.*, 1990; Davies, Humphrey, 1993). Com tudo isso, tornou-se necessário e urgente o desenvolvimento de técnicas não-invasivas que conseguissem realizar o “screening” e o diagnóstico destes pacientes de maneira adequada, sem os problemas da arteriografia digital. Dentre esses métodos os principais são a ultrasonografia com Doppler colorido (USDC) e mais recentemente a angiografia pela ressonância magnética (ARM) e pela tomografia computadorizada (Angio-TC).

A USDC para estudo da estenose da carótida interna é um exame rápido, de baixo custo, amplamente disponível, sem riscos e contra-indicações. Demonstrou-se em trabalhos anteriores, que o USDC é um método extremamente sensível se utilizado por um examinador experiente, com um bom aparelho e usando uma técnica adequada, sendo atualmente o exame mais utilizado para diagnóstico da estenose (Chen *et al.*, 1998; Curley *et al.*, 1998; Zierler, 1999; Grant *et al.*, 2000; Remonda *et al.*, 2002; Grant *et al.*, 2003; Moore, 2003; Gurgel, 2003; Tahmasebpour *et al.*, 2005).

A ARM tem se mostrado um excelente método no estudo da estenose carotídea, por não ser dependente do examinador, ter poucas contra-indicações, não usar radiação ionizante, permitir reconstrução em múltiplos planos e oferecer uma avaliação semelhante à da arteriografia digital. Com o aprimoramento técnico dos aparelhos de ressonância magnética (RM) e utilizando-se meios de contraste (com a angiografia por ressonância magnética contrastada, ARMC), é possível a realização de exames com ótima qualidade de imagem mesmo para vasos pequenos e periféricos. Recentemente foi descrita a relação entre o uso dos agentes de contraste baseados em gadolínio (utilizados na ARMC) e a fibrose nefrogênica sistêmica reduzindo um pouco a vantagem do uso do gadolínio em relação aos meios de contraste iodados, mas o gadolínio ainda é mais seguro e com menos contra-indicações (Sadowski *et al.*, 2007; Yerram *et al.*, 2007; Prasad, Jagirdar, 2008)

A Angio-TC tem sido cada vez mais utilizada com o surgimento dos equipamentos de tomografia computadorizada (TC) “multislice”, por ser um exame rápido, não examinador dependente, apresentar boa resolução espacial, permitir reconstrução em múltiplos planos e oferecer uma avaliação semelhante à da

arteriografia digital. O método apresenta porém, algumas contra-indicações importantes como usar radiação ionizante e contraste iodado (risco de nefrotoxicidade e alergia), além da relativa susceptibilidade a artefatos de amálgamas dentários e a calcificações vasculares (Nael *et al.*, 2007).

Nos últimos anos também a ASD 2D se desenvolveu, iniciando-se a realização das sequências rotacionais com reconstruções tridimensionais (3D), que se acredita possibilitem o aumento ainda maior da sensibilidade e acurácia do método na detecção da estenose, principalmente por permitirem a visualização de maior número de incidências (Elgersma *et al.*, 2000; Hyde *et al.*, 2004; Green *et al.*, 2004). Foi exatamente com o desenvolvimento dessa técnica e com a realização de estudos de correlação histopatológicos (Pan *et al.*, 1995; Netuka *et al.*, 2006), que se começou a questionar, se realmente a ASD 2D seria o método “padrão ouro” para estudo da estenose, ou se estaria subestimando-a. Esses trabalhos começaram a contradizer a afirmação que geralmente é feita de que os métodos não invasivos tenderiam a “superestimar” o grau de estenose (Bosanac *et al.*, 1998; Elgersma *et al.*, 2000; Remonda *et al.*, 2002; Anzalone *et al.*, 2005; Willinek *et al.* 2005).

Diversos artigos publicados na literatura médica tentaram responder de maneira conclusiva esta questão, mas ela ainda permanece como uma dúvida, embora ASD 3D pareça ser o melhor exame e os métodos de imagem não invasivos pareçam ser eficientes para a avaliação da ACI. Além disso, não existe na literatura nacional nenhum trabalho com grande número de pacientes demonstrando a comparação da medida de estenose da ACI por diferentes métodos, mesmo na literatura mundial nenhum dos trabalhos comparou num mesmo estudo a USDC, a ARMC, a ASD 2D e a ASD 3D. Por todos esses motivos desenvolvemos este estudo

com o intuito de comparar o desempenho da ultra-sonografia com Doppler colorido e da angiografia por ressonância magnética contrastada em protocolos de rotina com a arteriografia por subtração digital convencional (2D) e rotacional com reconstrução (3D), comparando-os entre si em relação ao exame mais utilizado a ASD 2D, e também com o exame que pode ser o verdadeiro padrão de referência a ASD 3D. Nosso interesse é ressaltar a importância dos exames não-invasivos no estudo da estenose das artérias carótidas internas, até mesmo para ajudar a guiar a rotina de exames utilizada pelos médicos em nosso hospital, que ainda não seguem um protocolo padrão por não conhecer o desempenho local dos diferentes métodos.

Ressaltamos que a angiografia por tomografia computadorizada não foi estudada no trabalho por não termos disponível no setor na época da avaliação dos casos, um tomógrafo adequado (“multislice”) para boa padronização técnica, e por questões éticas de expor o paciente duas vezes à radiação ionizante bem como ao risco do uso de contraste iodado (que já seriam utilizados na ASD).

2- Objetivos

- 1) Medir o grau de estenose das artérias carótidas internas de um mesmo paciente, através de diferentes métodos de imagem: ultra-sonografia com Doppler colorido, angiografia por ressonância magnética e angiografia por subtração digital no modo convencional (2D) e rotacional (3D).
- 2) Determinar os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo da ultra-sonografia com Doppler colorido e angiografia contrastada por ressonância magnética, quando comparados a angiografia por subtração digital convencional (2D) conforme descrito no trabalho NASCET (NASCET trial collaborators, 1991).
- 3) Determinar os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo da ultra-sonografia com Doppler colorido e angiografia contrastada por ressonância magnética, quando comparados à angiografia por subtração digital, na sequência rotacional (3D).
- 4) Determinar os valores de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo da comparação conjunta dos valores concordantes dos exames não invasivos (ultra-sonografia com Doppler colorido e angiografia contrastada por ressonância magnética), quando comparados à angiografia por subtração digital convencional (2D) e à angiografia por subtração digital, na sequência rotacional (3D).

- 5) Fazer a comparação da angiografia por subtração digital convencional (2D), com a angiografia por subtração digital na sequência rotacional (3D), exame que acreditamos ser o melhor, tentando demonstrar se a ASD 2D tende a subestimar algumas lesões.
- 6) Determinar se os métodos não invasivos podem ser utilizados na rotina para diagnóstico da estenose carotídea aterosclerótica, em substituição a angiografia por subtração digital no modo convencional (2D).

3- Revisão de literatura

3.1 - EPIDEMIOLOGIA

A relação direta da doença carotídea com o desenvolvimento da doença cerebrovascular é conhecida desde a Grécia antiga, sendo a palavra “carótida” derivada do grego “Karoo”, que significa entorpecimento (“cair em sono profundo”). Os gregos marcaram a importância deste vaso, registrando-o na 31ª métopa do Partenon, na qual se observa um centauro comprimindo a carótida de um guerreiro lapídico (Quest, 1990; Gurgel, 2003). Ambróise Paré referiu-se a este fenômeno no século XVI: “A estes dois ramos eles chamaram de carótidas, as artérias do sono, pois, se forem obstruídas de alguma maneira, nós rapidamente adormecemos” (Quest, 1990; Gurgel, 2003).

Em 1875 Growers descreveu um paciente com hemiplegia direita que se atribuiu à oclusão da carótida esquerda. Em 1914, Ramsey Hunt enfatizou num artigo, a relação entre a doença carotídea extracraniana e o acidente cerebrovascular ao demonstrar em autópsias o mecanismo do infarto cerebral relacionado à oclusão da ACI (Barnett *et al.*, 1998; Py *et al.*, 2001a,b; Gurgel, 2003; Pardo *et al.*, 2006).

Apesar de todo esse conhecimento adquirido demonstrando a importância do estudo da artéria carótida extracraniana para a prevenção da doença cerebrovascular, ainda hoje a estenose de carótida geralmente só é identificada após a ocorrência de um ataque isquêmico transitório (AIT), ou ainda pior, em muitos pacientes só é descoberta após a ocorrência de um infarto cerebral.

O infarto cerebral é a segunda causa mais comum de morte e a principal causa de invalidez no mundo, sendo que dois terços de todas as mortes por infarto ocorrem

em países de baixa e de média renda (Bonita *et al.*, 2004; Lavados *et al.*, 2007). Cerca de uma a cada dez mortes nessas comunidades são atribuíveis às doenças cerebrovasculares, sendo o infarto cerebral um problema de saúde pública na maioria dos países da América Latina e Caribe (Lavados *et al.*, 2007). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2002 aconteceram 272.000 mortes por infarto cerebral em 27 países selecionados da América Latina. Em 2000, o acidente vascular cerebral (AVC) era a segunda ou a primeira causa de morte em 25 países da região, segundo estimativas do escritório regional da OMS (Lavados *et al.*, 2007).

Mesmo nos Estados Unidos da América (EUA) as doenças cerebrovasculares são um grande problema, todo ano mais de um milhão de habitantes sofrem uma lesão cerebrovascular, sendo 240.000 AIT's e 780.000 acidentes vasculares cerebrais, dos quais cerca de 600.000 são de "primeiro ataque" e 180.000 são "ataques recorrentes" (Kleindorfer *et al.*, 2005; Rosamond *et al.*, 2008). Em 2008 era esperada a ocorrência de um AVC a cada 40 segundos naquele país, e de uma morte por essa causa a cada 3-4 minutos. Dados de 2004 demonstram que o AVC representa uma de cada 16 mortes ocorridas nos EUA, contabilizando 150.000 mortes naquele ano, sendo a terceira causa de morte, atrás apenas das doenças cardíacas e do câncer (Rosamond *et al.*, 2008).

No Brasil a situação também é assustadora, apesar dos dados epidemiológicos serem menos completos, segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (Datusus, 2005), as doenças do aparelho circulatório (CID 10- I00-I99) foram a principal causa de morte no Brasil no ano de 2005, com 283.927 mortes, seguida pelo câncer (147.418) (CID 10- C00-D48) e pelas causas externas (127.633) (CID 10- V01-Y98). Dentro das doenças do aparelho circulatório, a principal causa de

morte, sendo também a principal causa de morte isolada como um todo, são as doenças cerebrovasculares, responsáveis por 90.006 mortes, seguida pelo infarto agudo do miocárdio (64.455) e a doença hipertensiva (33.487). Lotufo (2005) comparou países das Américas e demonstrou que as taxas de mortalidade por infarto cerebral no Brasil, tanto para homens quanto para mulheres, foram as maiores dentre os países estudados, que incluíam: Argentina, Uruguai, Chile, Venezuela, Cuba, Panamá, México e Costa Rica.

Esta grande incidência e mortalidade determinam um alto custo ao sistema de saúde, sendo estimado nos EUA os gastos durante a vida de um paciente vítima de AVC isquêmico são de US\$ 140.048, gerando em 2008 um custo total (direto e indireto) relacionado ao AVC de 65,5 bilhões de dólares (Rosamond *et al.*, 2008).

O infarto cerebral é a principal causa de comprometimento neurológico na população idosa mundial (Bonita *et al.*, 1993), sendo nos EUA também a principal causa de incapacidade de longo prazo, causando limitações funcionais em mais de 5,8 milhões de americanos. Como o risco de AVC aumenta com o aumento da idade, com o crescimento da população idosa tende a ocorrer um aumento exponencial das sequelas provocadas pelo AVC. No Brasil a situação não é diferente, em 2000 as doenças cardiovasculares foram responsáveis pela principal alocação de recursos públicos em hospitalizações (cerca de 821 milhões de dólares), e foram a terceira causa de permanência hospitalar prolongada, registrando-se um aumento de 176% naqueles gastos entre os anos de 1991 e 2000 (Souza *et al.*, 2005).

A estenose da artéria carótida extracraniana tem uma prevalência geral de 9% para homens e 7% para mulheres, conforme dados do estudo Framingham (Goldenstein *et al.*, 2001). Fragata *et al.* (2006) relataram uma prevalência de 16,5%

de doença aterosclerótica carotídea nos pacientes com acidentes vasculares isquêmicos cerebrais, sendo que em um estudo britânico a prevalência chegou a 39% (Hankey e Warlow, 1990).

Dados referentes ao infarto cerebral silencioso, aquele em que não há sintoma clínico, mas observam-se alterações na sequência de difusão da RM, são ainda mais assustadores. A prevalência do infarto cerebral silencioso entre as idades de 55 e 64 anos é de aproximadamente 11 %. Essa prevalência aumenta para 22% nas idades entre 65 e 69 anos, 28% entre 70 e 74 anos, 32% entre 75 e 79 anos, 40% entre 80 e 85 anos e 43% acima dos 85 anos de idade. Aplicando-se estas taxas à estimativa populacional americana de 1998, resulta-se numa prevalência de 13 milhões de pessoas com um AVC (Rosamond *et al.*, 2008).

O comprometimento direto das artérias carótidas por vários mecanismos - em especial aterotrombose, embolia cardíaca ou arterial e dissecção - é uma causa bastante comum de infarto cerebral. Além disso, a doença obstrutiva grave da carótida pode contribuir para o agravamento das lesões isquêmicas causadas por outros mecanismos (Gagliardi *et al.*, 2005).

A aterosclerose por si só, é responsável por até um terço de todos os acidentes vasculares, sendo que aproximadamente 50% dos “infartos cerebrais” ocorrem na distribuição das artérias carótidas (Timsit *et al.*, 1992; Sacco *et al.*, 1994; Kihara *et al.*, 2004). A taxa anual de infarto cerebral para pacientes assintomáticos com estenose de carótida hemodinamicamente significativa (maior ou igual a 60%) é de 2 a 5 % (ACAS executive committee, 1995), se esses pacientes já tiverem tido um AIT a taxa aumenta para 12 a 13% e para aqueles pacientes que já tiveram um AVC, o risco anual de novo AVC é de 5-9% (Sociedade Argentina de Cardiologia *et al.*,

2006). Dessas taxas estima-se que pelo menos de 5 a 12% dos novos infartos cerebrais poderiam ser tratados com “revascularização” carotídea (Timsit *et al.*, 1992; Bogousslavsky *et al.*, 1988; Foulkes *et al.*, 1988; Inzitari *et al.*, 2000; “American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology” *et al.*, 2007).

O padrão de progressão da estenose de carótidas é imprevisível e a doença pode progredir subitamente ou lentamente, ou permanecer estável por muitos anos, e em raros casos até mesmo regredir (Gagliardi *et al.* 2004), sendo que no momento de uma oclusão, um infarto debilitante ocorre em 20 % dos casos com risco de repetição de 1,5 a 5 % nos anos subsequentes (Moore, 1995). É importante lembrar que quase 80% dos acidentes vasculares causados por embolização na distribuição das carótidas ocorrem sem nenhum aviso, enfatizando a necessidade de um acompanhamento cuidadoso não somente no momento de uma lesão estabelecida mas, principalmente, antes dela ocorrer, quando ainda pode ser prevenida (Bogousslavsky *et al.*, 1988; Foulkes *et al.*, 1988; Inzitari *et al.*, 2000; “American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology” *et al.*, 2007).

3.2 - DEFINIÇÃO DE ESTENOSE CAROTÍDEA

Nesta seção vamos esclarecer alguns conceitos relacionados ao estudo da estenose carotídea. O grau de estenose, definido pela redução do diâmetro luminal da carótida, é o principal determinante hemodinâmico de severidade da lesão (Rundek, Sacco, 2003), ou seja, como a própria definição da estenose em si, quando se encontra descrito num laudo, presença de 60% de estenose em um determinado vaso,

por exemplo, na carótida interna direita, tal descrição representa a porcentagem de estreitamento da luz (estenose) do vaso, significando que aproximadamente 60% do fluxo sanguíneo que passa por ele está reduzido.

Como já relatado anteriormente, a relação da doença carotídea com acidentes cerebrovasculares já é conhecida, sabemos também a importância da mensuração do grau de estenose, pois ela está relacionada diretamente com a gravidade da lesão (quanto maior a estenose maior o risco de AVC). É importante acrescentar que conhecemos também o tratamento para estes pacientes. A possibilidade de tratamento da estenose é conhecida desde 1953, quando a primeira endarterectomia carotídea (EC) foi realizada (Phatouros *et al.*, 2000; Staikov *et al.*, 2000), porém como um procedimento cirúrgico, possui seus próprios riscos e contraindicações. Para decidir quando os riscos da cirurgia / intervenção suplantam o risco do acompanhamento clínico do paciente, vários estudos multicêntricos e randomizados foram realizados no início da década de 1990, definindo os efeitos profiláticos da intervenção quando comparados com a endarterectomia. Nestes estudos, os riscos e benefícios do acompanhamento clínico foram comparados com os riscos e benefícios da endarterectomia, como ainda não eram realizadas rotineiramente, a angioplastia com colocação de “stent” (ACS), que só se tornaram mais frequentes no fim da década de 1990, não foram avaliadas na comparação, mas também possuem riscos e contraindicações próprias.

Os dois principais foram o “North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial” (NASCET) e o “European Carotid Surgery Trial” (ECST), que determinaram que pacientes sintomáticos com estenoses maiores ou iguais a 70% deveriam ser tratados através da endarterectomia, sendo corroborados pelo

“Veterans Affairs Cooperative Study Group” (NASCET trial collaborators, 1991; ECST collaborative group, 1991; NASCET steering committee, 1991; Hobson *et al.*, 1993). Um outro estudo importante foi o “Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study” (ACAS) cujo resultado indicou que mesmo pacientes assintomáticos com estenoses maiores de 60% devem ser tratados por intervenção pois dessa forma se reduziria em 5,9% o risco absoluto de infarto cerebral em cinco anos (ACAS executive committee, 1995).

Neste momento é importante definir a característica clínica dos pacientes, conforme descrito nos trabalhos, classificando-os em sintomáticos ou assintomáticos. Os sintomáticos são aqueles que apresentam um evento neurológico (infarto cerebral, AIT ou amaurose fugaz, hemiparesia ou hemiplegia, afasia, disfasia ou disartria) secundária a isquemia cerebral, geralmente como resultado de um evento embólico originário da doença aterosclerótica da bifurcação carotídea (estudados pelo NASCET e ECST). O grupo assintomático inclui os pacientes que não tiveram um evento neurológico prévio (estudados pelo ACAS).

Um estudo mais recente, de revisão do NASCET, realizado em 1998 comprovou, com valores estatisticamente significativos, que pacientes sintomáticos com estenoses de 50 a 69% também beneficiar-se-iam da endarterectomia (Barnet *et al.*, 1998; Cina *et al.*, 1999), sendo importante ressaltar que quanto maior o grau de estenose, maior o benefício da cirurgia.

Numa revisão ainda mais recente feita por Rothwell *et al.* (2003a,b) re-analisando os dados do NASCET, ECST e do “Veterans Affairs” eles descreveram que os resultados dos dados dos 6092 pacientes sintomáticos acompanhados por 35.000 anos-paciente, praticamente não variaram entre os estudos, e não mudaram

em relação às avaliações anteriores. Eles ressaltaram que a cirurgia aumentava o risco de AVC isquêmico ipsilateral em 5 anos nos pacientes com estenoses menores que 30%, não produzia nenhum efeito sobre os pacientes com estenose entre 40-49%, tinha um benefício leve nos pacientes com estenoses de 50-69%, e traziam grande benefício para aqueles pacientes com estenose de 70% ou mais, sem suboclusão. Havia uma tendência na demonstração de benefícios da cirurgia nos pacientes com suboclusão no seguimento de 2 anos, mas sem aparentes benefícios no seguimento de 5 anos.

Dessa maneira a estimativa adequada do grau de estenose torna-se ainda mais importante. Vale ressaltar que nestes trabalhos as estenoses foram divididas em classes para facilitar a avaliação e a comparação, sendo a padronização mais utilizada aquela realizada no NASCET, conforme a divisão relatada no parágrafo anterior.

A determinação do grau de estenose nos estudos acima citados foi feita a partir da realização de uma arteriografia biplanar seletiva por subtração digital (ASD 2D), com documentação em filmes ou de maneira digital. No NASCET o diâmetro do lúmen residual no ponto de estenose máxima (b) foi comparado com o diâmetro normal da artéria carótida interna bem além do bulbo (A) (Figura 1), sendo os diâmetros medidos nos angiogramas com uma lupa de joalheiro utilizando-se uma escala submilimétrica. Então se aplica a fórmula $(1 - b/A) \times 100$, obtendo-se a porcentagem do grau de estenose. Nos casos em que mais de uma projeção do angiograma pôde ser medida, a maior porcentagem de estenose calculada foi utilizada, sendo que no NASCET só foram consideradas aquelas carótidas que foram documentadas em pelo menos dois planos perpendiculares. Se a ACI distal à maior estenose estivesse colapsada ou afilada a estenose era classificada como de 95%,

(NASCET trial collaborators, 1991; Fox, 1993). Esta forma de medida mostrou-se reprodutível, sendo hoje a forma padrão mais utilizada para medida da estenose da artéria carótida tanto na ASD quanto na ARM e na Angio-TC, porém outras formas de medir o grau de estenose foram descritas, sendo inclusive relatada na prática clínica diária, alta correlação da medida apenas visual da classe de estenose em relação à medida do NASCET, se usada por um examinador experiente (Young *et al.*, 1994; Modaresi *et al.*, 1999; Py *et al.* 2001a,b), mas existem duas outras formas de medidas mais elaboradas, que por serem também muito utilizadas, achamos interessante descrevê-las a seguir.

Recapitulando, o método NASCET mede o lúmen residual no ponto de máximo grau de estenose e compara com o que seria o lúmen normal (sem doença) da ACI, distal à estenose. A outra forma de medida descrita é aquela do ECST, que mede o lúmen residual no ponto de máximo grau de estenose na ACI (b), e compara com o que seria o lúmen normal neste mesmo local da estenose máxima (C) (o observador tem que imaginar o que seria o limite externo original do vaso, pois a angiografia só demonstra adequadamente o lúmen residual) (Figura 1). O terceiro método descrito foi o índice carotídeo (IC) ou método da artéria carótida comum, feito comparando o lúmen residual no ponto de máximo grau de estenose (b), como nos outros, porém dividindo pelo diâmetro (lúmen) da artéria carótida comum (ACC) abaixo da bifurcação carotídea (D), mas próxima (de 3 a 5 cm) do bulbo, onde as paredes estiverem paralelas e livres de doença (Figura 1) (Williams, Nicolliades, 1987; Staikov *et al.*, 2000; Sundgren *et al.*, 2002). Alguns trabalhos correlacionaram tais medidas e demonstraram que uma medida de estenose ECST de 70% pela angiografia, corresponde no NASCET aproximadamente a uma estenose de 50%,

sendo que na angiografia as medidas de estenose do ECST são equivalentes ao método do IC e a relação entre elas e o NASCET pode ser descrita na equação: % estenose na ECST= % estenose no IC= $0,6 \times \% \text{ de estenose NASCET} + 40$ (Rothwell *et al.*, 1994 a,b; Staikov *et al.*, 2000; Sundgren *et al.*, 2002).

Figura 1 – Desenho esquemático demonstrando os métodos de medida NASCET, ECST e IC de estenose da artéria carótida interna. Cálculos de NASCET: $(1 - b/A) \times 100\%$; ECST: $(1 - b/C) \times 100\%$; IC: $(1 - b/D) \times 100\%$ (Baseado em imagem de Staikov *et al.*, 2000)

Staikov *et al.* (2000) e Sundgren *et al.* (2002) demonstraram que o NASCET é um método confiável e com boa concordância entre examinadores, mas se comparado aos outros métodos como IC e o ECST, estes têm maior confiabilidade e concordância interobservador, e têm ainda maior grau de concordância se comparados com os resultados da USDC (Alexandrov *et al.*, 1997) (sendo que o IC teve os melhores resultados). U-King-Im *et al.* (2004a,b) ao contrário relataram que os três métodos (NASCET, ECST e IC) tiveram índices de concordância e correlação semelhantes, porém o método ECST causou maior dificuldade na realização das medidas nas estenoses severas, principalmente na ARMC, por isso eles sugerem o uso do NASCET como rotina, preferencialmente nos serviços que utilizam ARM. Desde 1994, Rothwell *et al.* sugerem que para se evitar confusões de classificação e conduta clínica, deveria se utilizar um só método de referência e que por ser o método mais utilizado, o NASCET deveria ser a referência. Tal sugestão se confirmou e atualmente este é o método mais utilizado.

Importante descrever que além da endarterectomia, cirurgia realizada há mais de 50 anos, o tratamento da estenose da artéria carótida interna, e de outros vasos, como já citado anteriormente, pode ser feito também por via endovascular desde a década de 1980 através da realização da angioplastia com balão, e mais recentemente (desde meados de 1990) se utiliza a angioplastia com colocação de “stent” (ACS), demonstrando ótimos resultados para tratamento da estenose (Phatouros *et al.*, 2000).

Esta nova possibilidade de tratamento é especialmente importante e traz a discussão sobre a classificação de estenoses suboclusivas (95%-99%), que representariam um colapso maior da estenose além da estenose severa, normalmente reduzindo a luz e a velocidade de perfusão na artéria além do ponto de estenose,

porém sem interrupção completa do fluxo (Fürst *et al.*, 1999; Fox *et al.*, 2005). Esta classe de estenose já foi descrita como uma “armadilha” diagnóstica, sendo frequentemente mal classificada como uma oclusão, e geralmente representa uma falha parcial dos métodos de medida de estenose utilizados (Greiner *et al.*, 2004). No NASCET a suboclusão ou “quase” oclusão é demonstrada como uma redução do fluxo e da pressão, reduzindo o calibre do fluxo distal à lesão, e desta forma a medida do grau de estenose de acordo com a equação iria subestimar o grau de estenose, logo a lesão foi definida *a priori* como uma estenose de 95% (Fox, 1993; Hyde *et al.* 2004). No ECST a definição de um vaso com redução anormal do diâmetro (geralmente uma estenose severa ou suboclusão) foi definida arbitrariamente como dois desvio-padrão (DP) abaixo da média da relação ACI/ACC da população ($ACI/ACC < 0,45$). Por definição, 2,5% dos pacientes sem qualquer estenose terão uma ACI suficientemente estreita, menor do que 2 DP da população, e desta forma o critério do ECST terá uma taxa de falsos positivos (e também de falsos negativos) na identificação de suboclusões (Rothwell *et al.*, 2003a,b).

A suboclusão é também referida por termos como “pseudoclusão”, “oclusão incompleta”, “quase oclusão”, “oclusão subtotal”, “sinal do cordão”, “sinal do filete”, “pequena ACI distal” e “estreitamento pós estenótico” (Fox, 1993; Berman *et al.*, 1995; Lee *et al.*, 1996; Dix *et al.*, 1998; Henderson *et al.*, 2000; Greiner *et al.*, 2004). Esta subclasse de estenoses é relativamente pouco discutida e utilizada nos trabalhos, provavelmente devido à dificuldade e inconsistência no diagnóstico e pelos resultados descritos nos estudos multicêntricos. Resultados de curto prazo do NASCET demonstraram que quando a ACI estava “quase ocluída” por uma placa estenosante, o risco de infarto cerebral utilizando-se apenas o tratamento clínico foi

menor, o risco cirúrgico peri-operatório não aumentou e o benefício da endarterectomia reduziu-se quando comparado com os pacientes da classe severa (70-94%) (Morgenstern *et al.*, 1997; Rothwell *et al.* 2003b). Estes resultados porém não excluem o benefício do tratamento das suboclusões, apenas ressalta que este não é tão emergencial quanto nas estenoses severas, servindo também (ao se diferenciar estenose severa de suboclusão) para se estimar a expectativa dos resultados clínicos do tratamento (Fox *et al.*, 2005). El-Saden *et al.* (2001) porém demonstrando outro enfoque, ressaltaram a importância do reconhecimento das suboclusões e sua distinção das oclusões, que muitas vezes não são realizados por métodos diagnósticos não invasivos, pois determinar esta diferença implica em mudanças críticas no manejo terapêutico do paciente e interferem no resultado clínico.

Greiner *et al.* (2004) sugeriram dois critérios na ASD 2D para diagnóstico da suboclusão, um seria a presença do “sinal do cordão” que corresponderia a um preenchimento anterógrado residual e irregular do lúmen da artéria, e o outro seria um preenchimento retrógrado tardio da porção proximal do vaso determinado como “ocluído”, com consequente reenchimento que se estende aos vasos cranianos. Fox *et al.* (2005) sugeriram alguns outros critérios angiográficos na ASD para identificação das suboclusões, sendo: uma redução do diâmetro da ACI acometida em relação à contralateral, uma redução do diâmetro da ACI acometida em relação à artéria carótida externa (ACE) ipsilateral, um retardo (“delay”) no tempo de chegada do contraste nos vasos distais à suboclusão quando comparada ao vaso correspondente contralateral, e a evidência de vasos colaterais. Em seu estudo o critério único que gerou a melhor sensibilidade para identificar a suboclusão foi a redução do diâmetro da ACI em relação à ACE. Os autores relataram uma sensibilidade de 90,6% e

especificidade de 90,6%, se fossem usados os dois critérios de mais fácil avaliação: a redução do diâmetro da ACI em relação à ACE ipsilateral e em relação à ACI contralateral. Estes dois critérios também seriam os de mais fácil correlação com os métodos de diagnóstico não invasivos como a ARM e a Angio-TC.

Alguns autores sugerem a medida absoluta do diâmetro da artéria carótida interna para definir os casos de estenose de carótidas. Hyde *et al.* (2004) sugerem a medida de 3,8 mm de espessura para o diâmetro da ACI distal à estenose, e de 1,1 mm no local de estenose como valores para diagnóstico de estenose de 70%, já Bartlett *et al.* (2006 b) indicam que uma medida de 1,3 mm ou menos de espessura do vaso no local de estenose indicaria uma estenose de 70% ou mais. Outros sugerem ainda que a medida da área do lúmen arterial no local da estenose seria um bom preditor para o grau de estenose (Zhang *et al.*, 2005; Bartlett *et al.*, 2006 a).

O diagnóstico de suboclusão da ACI pela USDC em geral é feito através da visualização de grande obstrução do fluxo por placas ou trombos preenchendo a luz vascular ao modo-B e com apenas fino fluxo sanguíneo interno caracterizado pelo Doppler colorido. Nestes vasos as medidas de velocidade de fluxo podem ser extremamente altas, ou mais comumente são extremamente baixas, em geral mais baixas que as medidas no interior da artéria carótida comum correspondente (Berman *et al.*, 1995; Fürst *et al.*, 1999).

Na ARMC não existe uma definição estabelecida na literatura para diagnóstico de suboclusões. Uma forma de classificar seria realizando a mensuração pelo NASCET, obtendo-se ao utilizar a fórmula, medidas de estenose de 95 a 99%. Um problema ocorreria naquelas situações em que a espessura do vaso distal está reduzido em relação ao proximal, nestes casos, poder-se-ia utilizar a técnica descrita

por Fox *et al.* (2005) para estenoses visualizadas na ASD, já discutida anteriormente. Sugerimos ainda uma ampliação deste conceito para solucionar um problema particular das ARM que são as imagens de “flow void” ou “flow gap” (ausência de fluxo), que representam focos de ausência de fluxo ou de falhas de fluxo no interior dos vasos. Este artefato em geral ocorre em algumas sequências não contrastadas realizadas na ARM, mas pode acontecer também nas ARMC e nas imagens tridimensionais da ASD. Nederkoorn *et al.* (2003b) definiram como “flow void” a ausência completa de sinal na artéria carótida interna por uma extensão de pelo menos 1 mm. Os autores sugerem, pelos resultados coletados nos 390 pacientes de sua amostra, que tal artefato deve ser interpretado na prática clínica como uma estenose severa (entre 70 e 99%). Ao aplicarmos o conceito dos diferentes autores, sugerimos que nos casos em que existe uma área de ausência de fluxo (“flow void”) na ARM, mas o fluxo distal está mantido, com vaso visualizado de espessura regular ou “preservada” (em geral igual ou maior que a da artéria carótida externa ipsilateral) a estenose deva ser classificada como de 70 – 94%. Nos casos em que ocorre uma área de ausência de fluxo (“flow void”) e o fluxo distal está reduzido (em geral menor que a artéria carótida externa) ou ele é muito fino e irregular, ou mesmo naqueles casos em que não ocorre falha/descontinuidade do fluxo evidente mas o fluxo distal ainda assim é reduzido (em geral menor que a artéria carótida externa) ou muito fino e irregular, estas artérias deveriam ser classificadas como uma suboclusão (estenose de 95-99%). Lell *et al.* (2007) sugerem em seu trabalho uma classificação semelhante para se diagnosticar a suboclusão.

3.3 - DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

3.3.1 - ULTRA-SONOGRAFIA (US)

3.3.1.1 - Introdução, histórico e aplicações

O exame ultrassonográfico para estudo das ACI cervicais é a ultra-sonografia com Doppler colorido, também conhecida como eco Doppler extracraniano ou dúplex-scan colorido, e é hoje o exame mais utilizado para estudo da estenose carotídea, sendo útil para triagem, diagnóstico e monitoramento destes casos (Grant *et al.*, 2003; Tahmasebpour *et al.*, 2005). É um exame não invasivo, sem contra-indicações, de baixo custo e amplo acesso, sendo realizado nas mais diferentes cidades, desde estruturas hospitalares terciárias a pequenas clínicas de periferia (Remonda *et al.*, 1998; Kono *et al.*, 2004; Sabeti *et al.*, 2004).

Com o desenvolvimento de equipamentos cada vez melhores, associado ao aumento do número de pessoas suficientemente treinadas e à correta padronização das técnicas de exame, o USDC tem sido cada vez mais utilizado como o único exame prévio à intervenção, principalmente a endarterectomia, em alguns locais (Chen *et al.*, 1998; Curley *et al.*, 1998; Zierler, 1999; Grant *et al.*, 2000; Grant *et al.*, 2003; Moore *et al.*, 2003; Gurgel, 2003; Tahmasebpour *et al.*, 2005). Mesmo no Brasil esta conduta já foi descrita (Moreira *et al.*, 1996), sendo relatado que nos EUA 80% dos pacientes estudados pelo USDC, são operados sem realizar qualquer outro estudo de controle (Grant *et al.*, 2000; Grant *et al.*, 2003; Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006). Muitos estudos recentes destacam também a utilização

deste exame como um dos melhores para a avaliação das carótidas após o procedimento invasivo e colocação de “stent” (Lal *et al.*, 2004; Stanziale *et al.*, 2005; Armstrong *et al.*, 2007; Chahwan *et al.*, 2007; Lal *et al.*, 2008; Zhou *et al.*, 2008).

3.3.1.2 - Técnicas utilizadas / Estratégias de imagem / Interpretação das imagens

A avaliação ultrassonográfica com Doppler colorido deve combinar a tecnologia de escala de cinza em tempo real (modo-B), com a utilização do fluxo de cores e a medida da velocidade pelo Doppler espectral, sendo que esta permanece como o método primário pelo qual a estenose da artéria carótida interna (ACI) é quantificada. O principal fator a ser avaliado é a velocidade de pico sistólico máximo (VPSM), e secundariamente são considerados o índice da velocidade sistólica (IVS) (também conhecido como razão carotídea, sendo a VPSM da ACI, dividida pela VPSM da ACC), a presença ou não de placas, e a velocidade de pico diastólico mínimo (VPDM) (Robinson *et al.*, 1988; Hunink *et al.*, 1993; Lee *et al.*, 1999; Grant *et al.*, 2000; Hathout *et al.*, 2005; Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006; Korteweg *et al.*, 2008). Estes métodos secundários deveriam ser utilizados principalmente nos casos em que a obtenção da velocidade foi difícil, ou em determinados casos clínicos como em: estenoses múltiplas (lesões consecutivas ou “tandem”), estenoses por placas extensas, oclusão (100%), estenose da carótida contralateral de alto grau, em estados hiperdinâmicos com velocidades sistólicas altas na artéria carótida comum (ACC), baixo fluxo sistólico por insuficiência cardíaca e nas situações onde haja discordância entre as imagens do modo-B e a VPSM (Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006). Vale lembrar que a medida da

velocidade na artéria carótida comum, para fins de medida do IVS em pacientes sintomáticos ou com aterosclerose, deve ser feita sempre em um mesmo ponto da ACC, ou na região proximal, perto do arco aórtico, ou na região média ou distal, próxima ao bulbo, sendo que esta última localização é a mais comumente utilizada para que a razão carotídea seja fidedigna e reprodutível. Lee *et al.* (2000) demonstraram em pacientes sintomáticos que com medidas feitas em diferentes partes da ACC obtêm-se diferentes velocidades, e conseqüentemente se altera a relação VPSM ACI/ VPSM ACC. Para a medida da relação carotídea em pacientes assintomáticos ou sem doença carotídea, os mesmos autores (Lee *et al.*, 1999) demonstraram ser indiferente o local de medida de velocidade na ACC.

A sensibilidade e especificidade da USDC quando comparadas a ASD 2D variam entre os diversos centros diagnósticos e trabalhos, que descrevem sensibilidade de boa a excelente (82-100%) e especificidade de regular a excelente (53-100%), de acordo com os graus de estenose e os valores de velocidade considerados (Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006). Muitas tabelas sugestivas de padrões de classificação (“thresholds”) diferentes foram publicadas na literatura (Tabela 1) (Staikov *et al.*, 2002; Grant *et al.*, 2003; Sabeti *et al.*, 2004), a grande maioria delas padronizam as estenoses em faixas semelhantes àquelas descritas no NASCET, com algumas variações regionais feitas em cada local. Quase todos demonstram uma boa acurácia do USDC para reconhecer as estenoses, particularmente para estenoses maiores que 70%, e as sensibilidades e especificidades variam respectivamente entre 77 a 100% e entre 72 a 94 %, ressaltando porém que o USDC não tem resultados tão bons quando comparado com a ASD 2D para classificação de estenoses não críticas, para subclassificações de

estenose ou para determinação de uma medida específica (Moneta *et al.*, 1993; Grant *et al.*, 2003; Sabeti *et al.*, 2004; Hathout *et al.*, 2005; Tahmasebpour *et al.*, 2005; Korteweg *et al.*, 2008). De todos esses trabalhos e tabelas a mais utilizada para classificação do grau de estenose é aquela descrita por Grant *et al.* (2003), sendo inclusive utilizado em nossa instituição como referência (Tabelas 1 e 3).

Tabela 1 - Revisão da literatura de diferentes medidas para classificação da estenose da ACI pela USDC, utilizando vários padrões de classificação “thresholds”, e demonstrando quando disponível o desempenho diagnóstico de cada uma delas quando comparados com a ASD 2D (baseado em Grant *et al.*, 2003).

Trabalho	Estenose (%)	VPSM (cm/s)	VPDM (cm/s)	Razão (IVS)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
Robinson <i>et al.</i> , 1988	< 70 %	< 150	< 50	< 2	...	...	...	...	...
	> 70 %	> 150	> 50	> 2	92	92	...	...	...
	> 90% oclusão	> 225	> 75	> 3	...	...	...	...	...
		0	0	NA	...	...	...	...	...
Moneta <i>et al.</i> , 1993	70	325	130	...	83	90	80	92	88
Neale <i>et al.</i> , 1994	70	270	110	...	96	91	...	...	93
Moneta <i>et al.</i> , 1995	60	260	70	3,2-3,5	84	94	92	88	90
Browman <i>et al.</i> , 1995	70	175	...	...	91	60	...	...	...
Carpenter <i>et al.</i> , 1995	60	170	...	...	98	87	88	98	92
	60	...	40	...	97	52	86	86	86
	60	...	...	2	97	73	78	96	76
	60	230	40	2	100	100	100	100	100
Hood <i>et al.</i> , 1996	70	130	100	...	78	97	88	94	93
Carpenter <i>et al.</i> , 1996	70	210	...	...	94	77	68	96	83
	70	...	70	...	92	60	73	86	77
	70	...	...	3,3	100	65	65	100	79
Abu Rahma <i>et al.</i> , 1998	50	140	...	...	92	95	97	89	93
	60	150	65	...	82	97	96	86	90
	70	150	90	...	85	95	91	92	92
Grant <i>et al.</i> , 1999	60	200	...	3	PA	PA	PA	PA	PA
	70	175	...	2,5	PS	PS	PS	PS	PS
Huston <i>et al.</i> , 2000	50	130	...	1,6	92	90	90	91	91
	70	230	70	3,2	86	90	83	92	89

Nota: NA - não aplicável ; ... - não disponível; VPSM - velocidade de pico sistólico máximo; VPDM - velocidade de pico diastólico mínimo; IVS - índice de velocidade sistólico (VPSM ACI/ VPSM ACC); ACI - artéria carótida interna; ACC - artéria carótida comum; VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; PA - pacientes assintomáticos; PS - pacientes sintomáticos; % - porcentagem; cm - centímetros; s - segundos.

A maneira de medir a estenose é um dos fatores apontados como justificativa para as diferenças entre a USDC e os outros métodos diagnósticos, principalmente a ASD 2D, pois na USDC a medida da estenose é feita através da medida da maior velocidade de pico sistólico, ou seja baseada em uma informação fisiológica, enquanto os outros métodos o fazem através de uma medida anatômica. Além disso, uma outra diferença é que o NASCET não faz uma medida direta do grau de estreitamento do vaso na angiografia, e sim uma comparação do lúmen residual com o lúmen distal (Moneta *et al.*, 1993; Grant *et al.*, 2000). Na tentativa de reduzir estas diferenças duas outras formas de medidas foram propostas. Soulez *et al.* (1999) propuseram, claramente usando o NASCET como referência, fazer uma razão simples da VPSM no bulbo carotídeo (local da estenose) sobre a VPSM medida na ACI, pelo menos quatro centímetros distal à primeira medida. Avaliando seus resultados porém, obtiveram uma mínima melhora sobre a VPSM sozinha nos casos em que a VPSM era maior que 100 cm/s, mas à custa de um grande aumento da dificuldade técnica na realização do exame. Hathout *et al.* (2005) criaram o índice sonográfico do NASCET (ISN), definida pela fórmula, $ISN = [1 - (VPSM_{dist} / VPSM_{prox})^{1/2}] \times 100$, onde VPSM prox representa a velocidade de pico sistólica máxima na ACI, medida no bulbo (local da estenose) e a VPSM dist representa a velocidade de pico sistólica máxima na ACI distal ao bulbo, no mesmo lado. Obtiveram assim melhor correlação com a angiografia ($r^2 = 0.64$ vs. 0.38) e melhor acurácia na predição da estenose maior que 70% (78% vs. 88%) que a VPSM, porém os próprios autores ressaltam que serão necessários novos estudos para comprovar o índice, e que é prematuro tomar decisões cirúrgicas baseadas somente nele.

Diferentes trabalhos demonstraram também que o padrão de medidas de velocidade feitas pela USDC tem boa correlação com os outros métodos/formas de medida de estenose como o ECST e o IC, existindo inclusive fórmulas de correlação entre elas conforme descrição prévia (Rothwel *et al.*, 1994 a,b; Staikov *et al.*, 2002).

No Brasil, para se reduzir a variabilidade das medidas, Belém *et al.* (2004) representando o departamento de ecocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) prepararam uma normatização dos equipamentos e das técnicas para realização de exames de ultra-sonografia vascular no país, onde sugerem a avaliação das velocidades e da morfologia da placa como os parâmetros ideais para a classificação das estenoses e para ajudar na indicação ou não de cirurgia.

3.3.1.3 – Perspectivas / Avanços

Muitos autores ressaltam que demonstrar a estenose de carótida de uma forma “angiográfica” seria interessante para melhorar a aderência ao método daqueles médicos referenciadores que não solicitam USDC, como alguns cirurgiões vasculares e neurorradiologistas intervencionistas, e serviria também para planejamento mais adequado do procedimento intervencionista (Wessels *et al.*, 2004). Alguns trabalhos tentam usar medidas diretas, anatômicas do vaso (“em estilo angiográfico”) na quantificação do grau de estenose, para facilitar a realização da medida e melhorar os resultados. Diversas estratégias são utilizadas: a técnica “B-flow”, contrastes endovenosos ou principalmente o “Color” ou “Power” Doppler (Beebe *et al.*, 1999; Bluth *et al.*, 2000; Koga *et al.*, 2001; Yurdakul *et al.*, 2004; Wardlaw *et al.*, 2005; Clevert *et al.*, 2006).

Vários destes autores além de outros (Beebe *et al.*, 1999; Bluth *et al.*, 2000; Yurdakul *et al.*, 2004), demonstraram bom grau de correlação e bom custo benefício das técnicas “angiográficas” em comparação à ASD 2D, entretanto para alguns autores tais medidas, além de trabalhosas, não parecem melhorar a acurácia da USDC em relação a utilização da velocidade de pico sistólica isolada (Koga *et al.*, 2001; Wardlaw *et al.*, 2005).

A USDC além de possuir papel definido na determinação do grau de estenose e de ser considerada suficiente para a decisão de intervenção, tem contribuído substancialmente para a caracterização do conteúdo e da superfície da placa carotídea, tentando identificar as chamadas placas vulneráveis, que se acredita serem responsáveis por grande número de doenças cerebrovasculares. Características sonográficas que sugerem pior prognóstico da placa, a maioria das quais utilizando a composição histológica como “padrão ouro”, incluem: baixa ecogenicidade, ausência de calcificações, contornos irregulares, presença de ulcerações, erosões e espessamento médio-intimal associado (Albuquerque *et al.*, 2006). Os novos métodos auxiliares descritos anteriormente (“B-flow”, contrastes endovenosos e o “Color” ou “Power” Doppler) prometem também ajudar a USDC na caracterização das placas.

3.3.1.4 – Dificuldades / Resumo

Dificuldades para realização da USDC incluem: pacientes com pescoço curto e musculoso; bifurcação carotídea alta; vasos tortuosos; presença de tubos, cateteres, suturas, curativos cirúrgicos, hematomas e bandagens pós-operatórias na região a ser estudada; impossibilidade do paciente de deitar na posição supina completa, que

pode ocorrer em algumas doenças respiratórias e/ou cardíacas; impossibilidade de rodar a cabeça em pacientes com artropatias; além da dificuldade universal de pacientes não colaborativos ou agitados (Belém *et al.*, 2004; Tahmasebpour *et al.*, 2005).

Conforme citado a USDC não faz, às vezes, boa discriminação entre oclusões e estenoses severas, isto implica em lesões operáveis sendo perdidas ou permanecendo não detectadas caso a USDC seja utilizada como único método diagnóstico para seleção de pacientes para endarterectomia (Johnston *et al.*, 2001; Rothwell, 2003a,b; Norris *et al.*, 2003; Buskens *et al.*, 2004; Collins *et al.*, 2005). No trabalho de Korteweg *et al.* (2008) utilizando-se como diagnóstico pré-operatório apenas a USDC, 16% das ACI com estenoses menores que 50% teriam sido selecionadas para realização da EC, por isso os autores ressaltam que a USDC não deve ser utilizada como o único método diagnóstico para a seleção de pacientes para a endarterectomia. Nesse trabalho ainda, uma das ACI estudadas foi incorretamente diagnosticada como uma oclusão, enquanto na verdade existia uma estenose severa operável, por isso os autores se unem a outros como Rothwell (2003a,b), Collins *et al.* (2005) e Johnston *et al.* (2001) para contra-indicar o uso de somente a USDC para selecionar os pacientes para a EC.

Uma desvantagem da USDC descrita é que mesmo usando equipamentos similares e rígidos critérios técnicos, as medidas das velocidades e consequentemente dos graus de estenose ainda variam de um laboratório para outro (Hunink *et al.*, 1993; Hood *et al.*, 1996; Carpenter *et al.*, 1996; Padayachee *et al.*, 1997; Curley *et al.*, 1998). Outra seria que a USDC não permite a avaliação adequada de doença do arco aórtico e dos vasos intracranianos (Polak *et al.* 1992). Outros problemas bem

reconhecidos são: a dificuldade de se avaliar artérias com calcificações periféricas, que fazem sombra acústica na luz vascular a ser estudada; dificuldade para avaliar suboclusões; além do resultado da ultra-sonografia depender muito da experiência do operador (Polak *et al.*, 1992; Carpenter *et al.*, 1995, Carpenter *et al.*, 1996; Padayachee *et al.*, 1997; Curley *et al.*, 1998). Um outro dado importante é que por ser um exame dependente do fluxo sanguíneo, o critério de velocidade pode ser falho em várias condições clínicas. Enquanto arritmias cardíacas, insuficiência da válvula aórtica, dilatações carotídeas e lesões consecutivas (“tandem”) podem resultar numa estimativa para baixo (subestimativa) do grau de estenose, acotovelamentos (“kinking”) / tortuosidades, uso de molas (“coils”) ou “stent”, malformações artério-venosas, tumores do corpo carotídeo e estenose severa ou oclusão contralateral podem promover uma estimativa para cima (superestimativa) do grau de estreitamento luminal (Nicolaidis *et al.*, 1995; Bucek *et al.* 2002; Yurdakul *et al.*, 2004).

Como resumo, a capacidade da USDC no estudo da doença carotídea pode ser dividida em três aspectos: 1- a medida do grau de estenose através do padrão de velocidade, usando-se o modo espectral; 2- a medida do grau de estenose através do padrão direto, pelo método NASCET, utilizando-se o modo-B, o “color” e “power” Doppler, o “B-flow” e principalmente utilizando-se os meios de contraste endovenosos; 3- a avaliação das características/morfologia da placa, na tentativa de se avaliar a sua superfície, para identificar as “placas moles”, “instáveis”, ulceradas e “emboligênicas”, utilizando-se o modo-B, “color” e “power” Doppler, “B-flow” além do contraste.

Importante ressaltar que o primeiro destes aspectos (1) é o único amplamente utilizado e aceito na avaliação da estenose carotídea, sendo os demais ainda técnicas em investigação.

3.3.2. ANGIOGRAFIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (ARM)

3.3.2.1 - Introdução, histórico e aplicações

A angiografia por ressonância magnética é um exame não-invasivo, de custo intermediário, que não usa radiação ionizante, sem grandes contra-indicações, que vem sendo cada vez mais utilizado para a avaliação da estenose de carótidas. É também um exame menos operador dependente e dessa forma seus resultados são mais confiáveis e reprodutíveis do que aqueles obtidos pela USDC (Fenchel *et al.*, 2008).

A ARM tem maior poder discriminatório que a USDC em reconhecer estenoses de 70 a 99%, e é um teste sensível e específico se comparado com a ASD 2D para avaliação da estenose carotídea. Além disso, tem a vantagem de poder fazer a avaliação de todos os vasos cervicais e ainda os da base do crânio no mesmo exame (Korteweg *et al.*, 2008; Fenchel *et al.*, 2008). Uma outra vantagem da RM é que além das técnicas angiográficas ela oferece também outras técnicas úteis em situações como na suspeita clínica de dissecação ou na avaliação das características da placa, além das técnicas anatômicas convencionais para estudo do encéfalo (Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006). Uma outra aplicação importante foi descrita recentemente por Timaran *et al.* (2007), sugerindo que a ARMC para estudo

do arco aórtico e artérias carótidas é um exame com boa acurácia para determinar a probabilidade da colocação de “stent” carotídeo, podendo alterar o planejamento do procedimento. Dessa forma, certas contra-indicações anatômicas para a angioplastia com colocação de “stent” (ACS) podem ser detectadas sem a realização da ASD 2D, podendo a ARMC ainda prever ângulos de acesso, tamanho do “stent” e dos dispositivos de proteção de embolia, podendo tornar a ACS mais segura e fácil de ser realizada.

Os primeiros entendimentos básicos sobre a angiografia por ressonância magnética iniciaram-se em meados da década de 1980 quando os efeitos do fluxo sanguíneo começaram a ser apreciados em sequências angiográficas rudimentares (Summers *et al.*, 2001; Bongartz *et al.*, 2008). Desde então uma grande evolução tecnológica ocorreu com a ARM, principalmente na última década, evoluindo de sequências angiográficas de baixa resolução realizadas em modo 2D para sequências com cada vez maior resolução, realizadas em equipamentos de maior campo magnético com melhores bobinas, utilizando contraste endovenoso e reconstruções tridimensionais (3D), até mesmo a angioscopia virtual (endoscopia virtual do vaso) já foi descrita visando permitir não só uma análise quantitativa como qualitativa da estenose carotídea (Kim *et al.*, 2005).

As diferenças de equipamento e técnica dificultam a realização de estudos comparativos, tornando na prática clínica, os resultados obtidos em cada centro, dependentes do equipamento e das técnicas utilizadas (Carriero *et al.*, 1998). Sensibilidade e especificidade irão depender portanto do tipo de equipamento (aberto ou fechado), da força do campo magnético (indo na prática clínica de 0,2 a 3,0 T), da potência dos gradientes, das características das bobinas, dos tipos de sequência

realizada e da atualização dos softwares (Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006). O equipamento padrão na maioria dos trabalhos é um aparelho de 1,5 T, com bom gradiente (maior que 20 mT/m), bobinas dedicadas e “softwares” atualizados. Vale entretanto ressaltar que mesmo em aparelhos não tão modernos ou potentes o método demonstrou ter ótima sensibilidade e especificidade, como descrito por Korteweg *et al.* (2008) utilizando aparelho de 1T. Barbier *et al.* (2001) demonstraram ainda que a ARM contrastada mesmo usando um aparelho de 0,5 T é uma técnica valiosa para estudo da estenose da artéria carótida interna.

3.3.2.2 - Técnicas utilizadas / Estratégias de imagem / Interpretação das imagens

As imagens angiográficas por ressonância magnética (RM) permitem distinguir imagens estacionárias de móveis, como o fluxo sanguíneo dentro dos vasos. Imagens bi ou tridimensionais podem ser obtidas, e a técnica mais frequentemente utilizada é a “time-of-flight” (TOF), sendo recentemente substituída pelas sequências contrastadas. Descrevemos a seguir as técnicas utilizadas para se obter imagens angiográficas das carótidas pela RM.

1- Técnica “Phase-Contrast” (PC)

Nas imagens em PC usa-se um gradiente bipolar para determinar uma mudança de fase dos spins móveis no sangue em relação ao dos tecidos estacionários ao redor, permitindo a detecção da velocidade de fluxo. Duas aquisições são realizadas: uma aquisição sensível ao fluxo e uma aquisição de referência com

compensação do fluxo. Essas duas aquisições são automaticamente subtraídas para eliminar a mudança de fase induzida por outros parâmetros da sequência. As imagens se baseiam nas diferenças de fase provocadas por diferentes velocidades e sentido de fluxo dentro dos vasos, obtidos em diferentes planos de aquisição. A intensidade do sinal do sangue está relacionada às mudanças de fase dos “spins” em movimento, induzidos pelo fluxo (Tatli *et al.*, 2003).

As imagens podem ser obtidas uma imagem (fatia) de cada vez, de maneira bidimensional (2D), ou por aquisição volumétrica, de maneira tridimensional (3D). Porém, na prática clínica, somente a técnica 3D produz imagens com boa qualidade (Scarabino *et al.*, 1998).

As sequências PC podem dar origem a dois tipos de imagem: imagens de magnitude (anatômicas, em “bright blood”) e imagens “phase-contrast” de velocidade. Estas últimas medem velocidade e direção do fluxo, não sendo utilizadas para medir a estenose (Tatli *et al.*, 2003). No estudo da estenose carotídea são utilizadas as imagens de magnitude, tendo aspecto semelhante aos “angiogramas” originados nas sequências TOF, mas como vantagens geralmente têm uma maior supressão do tecido de fundo, além de permitir modular a sequência para fluxos rápidos ou lentos (Summers *et al.*, 2001; Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006).

Vanninen *et al.* (1995) relataram que as quantificações da velocidade do fluxo através de sequências PC pela RM, além de possibilitar o estudo anatômico da estenose em si, podem dar informação diagnóstica sobre o significado hemodinâmico da estenose carotídea; no entanto poucos outros trabalhos demonstraram a utilização da sequência PC no estudo da estenose carotídea, e isso se deve principalmente ao

fato de ser uma sequência sensível ao fluxo sanguíneo, podendo ter limitações se as lesões vasculares alterarem o fluxo normal. Estas limitações são perdas de sinal nos locais de estenose devido a fluxo complexo e a perda de fase intra-voxel, com consequente superestimativa do grau de estenose. A extensão dessa ausência de sinal parece se correlacionar com o grau da velocidade do fluxo no local de estenose, e quanto maior a velocidade do fluxo, maior a extensão da ausência de sinal, tendendo, por este motivo, a superestimar o grau de estenose (Fellner *et al.*, 2000), dessa forma essa técnica praticamente não é utilizada no estudo das estenoses carótídeas.

2-Técnica “time-of-flight” (TOF)

As sequências baseiam-se em uma técnica gradiente-eco com cortes perpendiculares à direção do fluxo, em que o contraste é obtido a partir do fluxo de sangue não saturado numa imagem onde os tecidos moles estáticos estão pré-saturados, realçando dessa forma a intensidade de sinal dos vasos em relação aos tecidos de fundo (vasos com alto sinal e tecidos de fundo escuros) (Tatli *et al.*, 2003; Montgomery *et al.*, 2003). Assim como descrito na técnica PC, a técnica TOF é sensível ao fluxo sanguíneo, tendo limitações nos casos em que há alteração do fluxo normal, representadas por perdas de sinal nos locais de estenose (artefato “flow void”) pelo fluxo complexo/turbulento (ocasionados por efeitos de saturação e pela perda de fase intra-voxel/decaimento de spin intra voxel), com consequente superestimativa do grau de estenose (Leclerc *et al.*, 1999; Fellner *et al.*, 2000; Elgersma *et al.*, 2000; Nederkoorn *et al.*, 2002; Tumelero *et al.*, 2007).

Vários artigos na literatura sugerem que a técnica TOF tem melhor resultado em relação à técnica PC no estudo das estenoses das artérias carótidas, devido ao

aspecto anatômico das artérias do pescoço, que são vasos de grande calibre com fluxo rápido, laminar e unidirecional, o que facilitaria a técnica TOF (Carriero *et al.*, 1998; Slosman *et al.* 1998). Além disso, a sequência TOF é menos complicada, mais difundida, exige menor tempo de aquisição e principalmente é um pouco menos sensível ao fluxo turbulento (Anson *et al.*, 1993; Scarabino *et al.*, 1998). Como na técnica PC, as imagens na técnica TOF podem ser obtidas de maneira bidimensional (2D) ou por aquisição volumétrica, tridimensional (3D) (Carriero *et al.*, 1998).

A sequência TOF de duas dimensões (2D) foi a única sequência angiográfica clinicamente utilizada pela RM por algum tempo, mas como ela tem baixa resolução espacial e longo tempo de duração, é mais susceptível a artefatos de movimentação, sendo assim parcialmente substituídas pelas sequências 3D. A sequência TOF de três dimensões (3D) oferece melhor resolução espacial e razões sinal-ruído mais favoráveis, logo, torna-se mais adequada para estudar a morfologia da estenose. Tem também maior sensibilidade na detecção de ausência de fluxo (“flow void”) devido ao tamanho do “voxel” e à redução do tempo de eco (Willig *et al.*, 1998; Muhs *et al.*, 2005).

A maioria dos trabalhos preconiza que a utilização de ambas as técnicas 2D TOF e 3D TOF são importantes para se obter uma acurácia diagnóstica maior no estudo das artérias carótidas (Goldberg *et al.*, 1993; Carriero *et al.*, 1998; Scarabino *et al.*, 1998; Slosman *et al.* 1998). A técnica 2D TOF ajuda a excluir obstruções e a técnica 3D TOF permite melhor avaliação qualitativa da placa e parede do vaso, além de possibilitar melhor medida do diâmetro do lúmen residual, facilitando a medida do grau de estenose (Scarabino *et al.*, 1998; Willig *et al.*, 1998; Slosman *et al.* 1998). A utilização da sequência 2D TOF como complementação à sequência 3D

TOF é importante principalmente para estudo de fluxos mais lentos, pois ao realizar múltiplos cortes sequenciais finos, permite as vezes distinguir oclusões de suboclusões melhor que a sequência 3D TOF (Willig *et al.*, 1998; Tatli *et al.*, 2003; Nederkoorn *et al.*, 2003b; Muhs *et al.*, 2005).

Um dos problemas inerentes à técnica são, conforme descrição anterior, os artefatos de ausência de fluxo (“flow void”) causados pelo fluxo turbulento próximo a estenose, que segundo alguns autores ocorrem em até 10 a 20% das imagens TOF, ficando dessa forma prejudicada nestes locais a medida quantitativa do grau de estenose (Hoogeveen *et al.*, 1997; Nederkoorn *et al.*, 2003b; Tumelero *et al.*, 2007). Como já descrevemos, Nederkoorn *et al.* (2003b) definiram como “flow void” a ausência completa de sinal na artéria carótida interna por uma extensão de pelo menos 1 mm. Os autores sugerem, pelos achados coletados nos 390 pacientes de sua amostra, que tal artefato deve ser interpretado na prática clínica como uma estenose severa (entre 70 e 99%), já que dos 107 casos (16% da amostra) em que o “flow void” foi identificado pela ARM 3D TOF 84,3% delas eram de estenoses de 70-99% na ASD 2D; 10,2% de estenoses entre 50-69%; 2% de oclusões e apenas 2,9 % eram de estenoses menores que 49%. Ressaltando ainda que uma reavaliação não-cega dos 16 casos em que o “flow void” observado na ARM não correspondia a uma estenose severa na ASD 2D, em 7 deles a qualidade da ASD 2D era inferior prejudicando parcialmente a mensuração da estenose e em outros 4 casos a estenose parecia visualmente maior do que o valor realmente obtido pelo critério NASCET.

Alguns dos problemas técnicos que podem ocorrer são: o fluxo complexo produzir perda de sinal devido a um decaimento intra-voxel, podendo simular doença; vasos não serem verdadeiramente perpendiculares ao plano de corte

adquirido, demonstrando mais comumente efeitos de saturação, causando baixa intensidade de sinal; e vasos colaterais ou reconstituídos apresentarem saturação do sinal do fluxo devido a fluxo retrógrado para o seu interior, obscurecendo o verdadeiro grau de obstrução e simulando erroneamente um segmento ocluído maior que o real (Tatli *et al.*, 2003).

Por alguns destes problemas citados as técnicas TOF na atualidade, vem sendo substituídas pelo uso da técnica contrastada de ARM, mas existem algumas situações em que elas ainda poderiam ser utilizadas: nos casos de pacientes alérgicos, com riscos ao emprego do gadolínio, com insuficiência renal severa (melhor discutido na seção 3.3.2.4), quando utilizando equipamentos que não suportam o uso da ARM contrastada, nos casos de pacientes sem acesso venoso adequado e em mulheres grávidas (Ahn *et al.*, 2004; Muhs *et al.*, 2005).

Mas apesar de todas essas desvantagens, as técnicas não contrastadas têm demonstrado boa correlação com a técnica contrastada (Willig *et al.*, 1998), inclusive alguns autores relataram não terem achado diferenças clínicas entre as sequências 3D TOF e a ARM contrastada (Fellner *et al.*, 2000) para estudo do bulbo carotídeo, sendo que as sequências não contrastadas são piores para avaliação dos demais vasos do arco aórtico. Nederkoorn *et al.* (2003a) relataram resultados muito semelhantes ao comparar a ARM contrastada e a sequência 3D TOF sem contraste com a ASD 2D em 46 pacientes. Relataram para os casos de estenoses severas (70-99%) das artérias carótidas internas, sensibilidades máximas respectivamente de 91% e 90% e especificidade máxima de 90% para ambas, sem diferenças estatisticamente válidas entre elas.

3- Técnica Contrastada

Introduzidas em meados dos anos 90, as sequências contrastadas são hoje as mais utilizadas para estudos angiográficos por ressonância magnética. O uso de agentes de contraste paramagnético aumenta a acurácia da medida da estenose ao: minimizar a perda de sinal relacionada à alteração do fluxo (melhorando a representação de fluxo lento, turbulento e do fluxo paralelo ao plano de aquisição, permitindo maior confiabilidade nos diagnósticos de estenose severa e de oclusão); permitir delinear parcialmente as características da placa; reduzir o tempo de aquisição das imagens (diminuindo os artefatos de movimentação/deglutição/respiração); permitir a visualização de todo o arco aórtico e da circulação intracraniana (facilitando o diagnóstico de lesões conjuntas); ter menor limitação à presença de cálcio; além de ser mais fisiologicamente equivalente à ASD 2D (Willig *et al.*, 1998; Slosman *et al.* 1998; Scarabino *et al.*, 1999; Leclerc *et al.*, 1999; Nederkoorn *et al.*, 2003a; Muhs *et al.*, 2005; Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006).

O contraste utilizado na RM para estudo vascular é baseado em quelatos do íon paramagnético, gadolínio, que tem como principal característica diagnóstica a capacidade de aumentar o sinal emitido pelo sangue intravascular, encurtando significativamente seu tempo de relaxamento T1. Ao usar esta técnica é possível reduzir o tempo de eco e aumentar o “flip angle” produzindo um sinal mais forte, com maior supressão do fundo, menor efeito de saturação, menor susceptibilidade à perda de fase intra-voxel e menor alteração em conjunto com fluxos rápidos ou turbulentos (Leclerc *et al.*, 1999; Fellner *et al.*, 2000).

Múltiplos parâmetros e técnicas diferentes foram sugeridos na literatura para realização da sequência contrastada, as mais utilizadas são as sequências 3D gradiente-eco convencionais (“spoiled gradient echo”) ou rápidas (“fast spoiled gradient echo”) baseadas em T1. Esta sequência tem diferentes nomes dependendo do fabricante como por exemplo “FLASH”, “SPGR”, “FFE” e “RF FAST” (Fellner *et al.*, 2000; Aoki *et al.*, 2000; Montgomery *et al.*, 2003; Tatli *et al.*, 2003). As ARM contrastadas (ARMC) são geralmente adquiridas no plano coronal, durante a primeira passagem do meio de contraste derivado do gadolínio, seguindo à injeção do bolus intravenoso, com tempos de aquisição curtos, variando de 20 a 80 s. (Fellner *et al.*, 2000; Montgomery *et al.*, 2003). Aquisições com tempos muito curtos como 10 s, usadas para diminuir a contrastação venosa, não se demonstraram adequadas pois reduzem a qualidade da imagem devido à redução da resolução espacial, podendo causar um impacto negativo na sensibilidade e estimativa do grau de estenose (Sundgren *et al.*, 2002). Uma sequência de teste pode ser realizada previamente à injeção endovenosa do meio de contraste para assegurar que o bloco da sequência garanta cobertura adequada de todas estruturas a serem avaliadas, além de servir para preparar o paciente para o tempo de sequência, checando a cooperação do mesmo, quanto à movimentação e respiração por exemplo. Esta sequência pode ser usada também como uma “máscara”, para depois ser subtraída da sequência contrastada em si, permitindo melhorar a supressão dos tecidos de fundo (Fellner *et al.*, 2000; Riederer *et al.*, 2000; Montgomery *et al.*, 2003).

Alguns estudos sugerem a realização de apneia durante a aquisição das sequências (Prince, 1994; Slosman *et al.*, 1998; Kollias *et al.*, 1999; Willinek *et al.*, 2002; Nael *et al.*, 2007), tentando reduzir os efeitos da movimentação fisiológica que

a respiração causa (Leung *et al.*, 1996). A apneia é rotineiramente empregada para realização de ARM de vasos periféricos (Watanabe *et al.*, 2000; Tatli *et al.*, 2003) mas no estudo das artérias carótidas e vasos do arco aórtico sua utilização é discutível, por acreditar-se que esses vasos não são afetados de maneira importante pela movimentação respiratória (Remonda *et al.*, 1998; Scarabino *et al.* 1999; Aoki *et al.*, 2000). Segundo Carr *et al.* (2002) a utilização de apneia não parece melhorar a visualização das artérias carótidas em si, mas parece ajudar num melhor delineamento dos contornos do arco aórtico e da origem dos ramos proximais, mas nem este ou nenhum outro trabalho demonstrou a importância clínica deste achado.

Para garantir a qualidade da ARMC é necessário otimizar o tempo de aquisição das imagens com a administração do meio de contraste em relação ao volume, concentração e velocidade de injeção (Prince, 1994; Leclerc *et al.*, 1999; Willinek *et al.*, 2002). Uma outra estratégia seria realizar várias aquisições de curto espaço de tempo, repetidas ao longo da passagem do meio de contraste, desde antes da injeção, seguindo durante, e após a mesma, com posteriores reconstruções e subtrações. Esta premissa é utilizada nas sequências com resolução temporal (“time-resolved”) que serão discutidas posteriormente.

O tempo de aquisição é importante porque a sequência deve ser rápida o suficiente para ser adquirida na primeira passagem do meio de contraste nas artérias carótidas, a fim de se obter uma contrastação uniforme de todo segmento vascular e evitar a contrastação das estruturas venosas, que podem atrapalhar a análise das estruturas arteriais. O ideal, para adquirir imagens de alta qualidade, seria coincidir o momento (tempo) da aquisição da imagem com a máxima contrastação intravascular do gadolínio, preenchendo as linhas centrais do espaço k durante o platô máximo de

contrastação da fase arterial, já que o contraste da imagem depende basicamente dos dados colhidos na porção central do espaço k (Huston *et al.*, 1999; Leclerc *et al.*, 1999; Willinek *et al.*, 2002; Montgomery *et al.*, 2003; Tatli *et al.*, 2003). Apesar desse objetivo central, alguns autores descreveram estratégias diferentes para se fazer o preenchimento do espaço k, tais como “conventional sampling k-space”, “elliptic centric k-space ordering phase encoding”, “radial k-space acquisition”, “random centric k-space phase encoding”, “keyhole imaging” (utilizada nas sequências “time-resolved”) e “linear asymmetric k-space trajectory” (Leclerc *et al.*, 1999; Huston *et al.*, 2001; Carr *et al.*, 2002; Willinek *et al.*, 2002; Nederkoorn *et al.*, 2003a; Nael *et al.*, 2007).

Quanto à concentração e volume dos meios de contraste existem praticamente três padrões utilizados na prática clínica: uma utilizando-se uma dose simples (a normalmente utilizada em exames de RM de crânio e corpo é de 0,1 mmol/kg de peso, equivalente a 0,2 mL/kg), outra utilizando uma dose dupla (0,2 mmol/kg=0,4 mL/kg, mais utilizada em exames de extremidades) e a última utiliza uma dose com volume fixo (Hartmann *et al.*, 2001; Summers *et al.*, 2001). Embora o volume considerado limite (de 0,3 mmol/kg) seja amplamente aceito (Bongartz *et al.*, 2008), algumas controvérsias permanecem na literatura quanto a qual dessas estratégias de injeção tem melhor resultado.

Hartmann *et al.* (2001) relataram que aumentando as doses injetadas de contraste, melhora-se a qualidade de visualização vascular, principalmente até uma concentração de 0,3 mmol/kg em virtude do expressivo encurtamento do T1. A partir desta dose não se observa melhora estatisticamente significativa na qualidade da imagem pois não se obtém queda apreciável do T1 do sangue no vaso, por isso os

autores aconselham o uso de rotina de dose dupla de contraste. Ao contrário, Unterweger *et al.* (2005) sugerem em seu trabalho que a dose dupla de contraste não é superior à dose simples, nem no desempenho geral diagnóstico, nem na qualidade de imagem, nem no grau de realce quantitativo, tendo portanto a dose simples melhor custo-benefício. Jourdan *et al.* (2007) relataram que apesar do uso de dose dupla de agente de contraste aumentar a relação sinal-ruído, isto não leva a uma melhora visual ou perceptível da qualidade da imagem, por isso a dose simples parece ser a preferível no uso de rotina para estudo da estenose carotídea. Huston *et al.* (1999) sugerem, após testarem diferentes volumes de contraste, que 20 mL de contraste seria um volume ideal para boa contrastação vascular das artérias carótidas em exames de rotina, permitindo até mesmo se necessário uma segunda injeção de contraste, caso a primeira não atingisse boa qualidade, sendo este dado reforçado por Herold *et al.* (2004). Este mesmo volume foi usado por Leclerc *et al.* (1999), Aoki *et al.* (2000), Riederer *et al.* (2000), Carr *et al.* (2002) e Anzalone *et al.* (2005) com ótimos resultados. Em geral, independente do volume utilizado, é indicada a injeção de pequena quantidade de solução salina (em torno de 20 a 25 mL, administrada na mesma taxa de infusão) assim que terminar a administração endovenosa do contraste, a fim de se manter a infusão constante e homogênea (Tatli *et al.*, 2003).

A velocidade de infusão deve ser controlada tentando obter, conforme citado anteriormente, a maior contrastação coincidindo com o período mais importante do momento da aquisição: a aquisição das linhas centrais do espaço-k, sem ser longa demais produzindo artefatos venosos. A maneira mais simples de conseguir este objetivo é usando um “bolus” de contraste constante via manual ou preferencialmente utilizando-se uma bomba de infusão, com velocidade de injeção

pré-determinada (em geral entre 2-3 mL/s) (Huston *et al.*, 1999; Leclerc *et al.*, 1999; Tatli *et al.*, 2003).

Durante algum tempo o “timing” entre a injeção de contraste e a aquisição da imagem foi feito através de valores empíricos ou pelo uso de retardos de injeção fixos baseados em experiências pessoais, mas muitos erros aconteciam (Tatli *et al.*, 2003). Algumas destas dificuldades foram parcialmente solucionadas após a introdução de técnicas para cálculo do tempo ideal de aquisição (cálculo do tempo de pico) usando bombas injetoras, ou através da realização de teste de “bolus” ou dose de teste, onde sob visualização (geralmente por sequências 2D rápidas com aquisições repetidas a cada 2 s) cerca de 2 mL de contraste são injetados endovenosamente, seguidos de cerca de 20-30 mL de solução salina (em geral 25mL), medindo-se o tempo que leva desde a injeção até o pico de contrastação na artéria em estudo, e a partir daí programa-se a sequência de aquisição com injeção da dose normal de contraste, fazendo uso de fórmulas (Kim *et al.*, 1998; Slosman *et al.*, 1998; Krinsky *et al.*, 1998; Melhem *et al.*, 1999; Leclerc *et al.*, 1999; Summers *et al.*, 2001; Sundgren *et al.*, 2002; Montgomery *et al.*, 2003). Atualmente técnicas mais avançadas, baseadas principalmente em sequências em tempo real – denominadas, por alguns, de sequências fluoroscópicas (Wilman *et al.*, 1997; Wilman *et al.*, 1998; Huston *et al.*, 1999; Riederer *et al.*, 2000; Willinek *et al.*, 2002; Montgomery *et al.*, 2003), são as mais comumente utilizadas, conseguindo os melhores resultados. Elas podem ser manuais ou automáticas. Em ambas, imagens seriadas (em geral sequências gradiente-eco) são rapidamente adquiridas numa área de interesse pré-definida. Na sequência manual, a mais indicada segundo Riederer *et al.* (2000), quando o “bolus” de contraste é visualmente observado no interior do vaso a ser

estudado, a sequência é manualmente disparada pelo operador. Na automática se coloca um alvo (“ROI” ou “tracker”) no arco aórtico e a sequência é automaticamente disparada, ao se atingir, neste local, um nível de contrastação pré-ajustado (Fellner *et al.*, 2000; Riederer *et al.*, 2000; Anzalone *et al.*, 2006).

Diferentes trabalhos demonstraram uma ótima concordância da ARMC se comparada com a ASD 2D, obtendo para estenoses acima de 70% graus de sensibilidade de 90% a 100%, de especificidade de 76% a 100%. Nos próximos dois parágrafos citamos alguns desses trabalhos (Nederkoorn *et al.*, 2003a; Willinek *et al.*, 2005; Korteweg *et al.*, 2008).

Em 1998, Slosman *et al.* introduziram uma técnica 3D angiográfica sem apneia com injeção de gadolínio, mas concluíram após comparar com a angiografia 3D-TOF e a ASD 2D em 50 pacientes que a técnica ainda não podia ser recomendada para diagnóstico da estenose carotídea. A principal limitação estava relacionada ao tempo de chegada do material de contraste e consequentemente à sobreposição das veias jugulares em 30% dos casos. Serfaty *et al.* (2000) conseguiram uma sensibilidade e especificidade de 94% e 85% para ARMC numa população de 48 pacientes, enquanto Randoux *et al.* (2001) obtiveram 93% e 100% respectivamente ao analisarem 22 pacientes. Remonda *et al.* (2002) compararam a angiografia por ressonância contrastada de primeira passagem com a ASD 2D em 120 pacientes e conseguiram concordância de 93% entre os dois testes na detecção de estenoses severas (70-99%), sendo que todas as ARMC foram consideradas adequadas para o diagnóstico. Nederkoorn *et al.* (2003a) relataram, ao comparar a ARMC com a ASD 2D em 46 pacientes, sensibilidade e especificidade

respectivamente de 90% e 89% ao todo, e especificamente nas estenoses severas (70-99%) nos lados acometidos de 90% e 77%.

Willinek *et al.* (2005) comparando a ASD 2D com uma sequência contrastada 3D de primeira passagem utilizando “randomly segmented k-space ordering”, conseguiram, para estenoses de 70-99% na ACI, sensibilidade e valor preditivo positivo de 100%, especificidade de 96,5% e valor preditivo negativo de 95,2%; e sensibilidade e especificidade de 100% para oclusões. Remonda *et al.* (1998) comparando a ASD 2D com uma sequência contrastada 3D de primeira passagem e preenchimento sequencial do espaço k, conseguiram uma concordância de 94%, para estenoses de 70-99% na ACI, com sensibilidade de 94%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 96%, valor preditivo negativo de 94%, além de demonstrar todas as 7 oclusões e as 3 suboclusões corretamente.

Outra técnica utilizada para exames ARMC são as sequências 3D com resolução temporal (“time-resolved”), onde ao invés da aquisição de um único volume 3D no tempo de pico máximo do contraste, se faz a aquisição rápida de múltiplos volumes 3D ao longo da passagem do “bolus” do agente de contraste. A aquisição começa antes da injeção e continua ao longo das fases arterial e venosa (Korosec *et al.*, 1996; Willig *et al.*, 1998; Goldfarb *et al.*, 2000), sendo uma das sequências de pulso mais utilizadas a “time-resolved imaging of contrast kinetics” (TRICKS). Estas técnicas multifases são inerentemente insensíveis à variabilidade do tempo de chegada do meio de contraste e ao retardo do preenchimento/contrastação vascular, reduzindo as chances de um exame de má qualidade (Carroll *et al.*, 2001). Elas reduzem o risco da única aquisição, da “única passagem”, onde você pode obter imagens de qualidade intermediária ou porque não se adquiriu a imagem exatamente

com a chegada do “bolus” de contraste, gerando imagens de baixa contrastação, ou porque as imagens foram adquiridas já com opacificação venosa (que pode ser por um erro do “timing” ou se existe uma condição patológica determinando um preenchimento tardio do vaso). Carroll *et al.* (2001) demonstraram que ARMC com técnica 3D com resolução temporal é um método confiável na aquisição de imagens arteriais sem a necessidade de coordenar a aquisição da imagem com a chegada do “bolus” de contraste. A técnica tem como principais problemas a redução da resolução espacial em relação às técnicas de aquisição de um único volume (por priorizar a resolução temporal), ainda é limitada por artefatos de movimentação, além de gerar grande quantidade de dados (imagens), aumentando os tempos de reconstrução e avaliação e gerando a necessidade de mais espaço de armazenamento (Carroll *et al.*, 2001; Tatli *et al.*, 2003). Elas necessitam ainda de gradientes de alta performance e de “software” especial não disponível em todos os aparelhos (Aoki *et al.*, 2000).

Lenhart *et al.* (2002) compararam a ARMC utilizando sequências “time-resolved” com a ASD 2D em 84 ACI, conseguindo para o diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%, sensibilidade média de 98% e especificidade de 86%, além de obterem ótima concordância interobservador, sem diferença estatística entre a ARMC e ASD 2D.

Independentemente da técnica que se utiliza na realização da ARM, a forma de mensuração relatada na maioria dos trabalhos da literatura é o método NASCET, conforme descrição anterior, porém é importante ressaltar que a medida, para ser a mais adequada possível, deve ser realizada através do estudo das imagens fonte utilizando-se estações de trabalho (Huston *et al.*, 1993; Willig *et al.*, 1998; Leclerc *et*

al., 1999; Sundgren *et al.*, 2002; Willinek *et al.* 2005; Clevert *et al.*, 2006), empregando reconstruções em “maximum-intensity projection” (MIP) e principalmente reformatações multiplanares (MPR) na avaliação. Atenção deve ser dada no entanto, segundo alguns autores, para as medidas realizadas nas reconstruções em MIP (rotineiramente utilizadas), já que por problemas em algoritmos matemáticos inerentes a técnica, podem fornecer dados com certo grau de inadequação. Eles afirmam que a medida realizada por esta técnica tende a superestimar as lesões, pois regiões do vaso de baixa intensidade de sinal, como as paredes, regiões de fluxo marginal e principalmente as áreas de estenose, tenderiam a ter seu sinal ainda mais reduzido e a desaparecer nas projeções. Desta forma o MIP tenderia a subestimar a medida do calibre dos vasos e superestimar a redução do diâmetro no local da estenose, dois efeitos que contribuem para aumentar o valor do grau de estenose mensurado (Polak *et al.*, 1992; Huston *et al.*, 1993; Anderson *et al.* 1994; De Marco *et al.*, 1994; Scarabino *et al.*, 1999; Elgersma *et al.*, 2000;). Lell *et al.* (2007) sugerem a realização das medidas de estenose utilizando em conjunto as imagens fonte e as reconstruções (MIP, MPR), ressaltando que em seu trabalho o MPR forneceu melhores resultados, reforçando que não é adequada a realização de medidas de estenose apenas pelo MIP.

3.3.2.3 – Perspectivas / Avanços

Como uma técnica em constante desenvolvimento, alguns dos últimos avanços da RM, que podem melhorar as imagens angiográficas obtidas, são baseados no estudo de novos quelatos do gadolínio, na introdução da aquisição paralela das imagens e no uso de equipamentos de 3T (Montgomery *et al.*, 2003; Tatli *et al.*,

2003). Uma outra estratégia de estudo que também tem sido utilizada na RM para avaliação da aterosclerose, apesar de não ser este o enfoque do trabalho, são o uso de técnicas e sequências para estudo morfológico das placas, que vamos descrever brevemente.

Existe uma constante pesquisa para o estudo e desenvolvimento de novos quelatos do gadolínio. A intenção é obter melhor sinal-ruído, produzindo um aumento do sinal intravascular e consequentemente melhorando a visualização do vaso (ou através de quelatos com maior grau de relaxamento T1 intrínseco ou utilizando maior concentração de gadolínio), e melhor interação com proteínas sanguíneas, permitindo maior realce vascular com uma mesma dose, tentando se obter no futuro uma redução das doses utilizadas além é claro, de se tentar reduzir os efeitos tóxicos da substância (Bluemke *et al.*, 2001; Knopp *et al.*, 2002 e 2003; Herborn *et al.*, 2003; Wyttenbach *et al.*, 2003; Balzer *et al.*, 2003; Anzalone *et al.*, 2006).

As imagens paralelas (por exemplo “sensitive encoding” ou SENSE, “simultaneous acquisition of spatial harmonics” ou SMASH, “generalized auto-calibrating partially parallel acquisitions” ou GRAPPA) são um novo método de aquisição de imagens de alta resolução, em curto tempo de aquisição usando múltiplas bobinas para preencher simultaneamente múltiplas linhas do espaço k (Tatli *et al.*, 2003). Estas sequências reduziram o tempo de aquisição consideravelmente, permitindo obtenção de imagens com sensível incremento da resolução espacial e menos artefatos. Além de em geral não necessitar da troca de bobinas ao se avaliar partes diferentes do corpo (Summers *et al.*, 2001; Clevert *et al.*, 2006; Fenchel *et al.*, 2008), tem aplicação promissora em pacientes pediátricos

(Chung, 2005; Grist *et al.*, 2005). Como a razão sinal-ruído é inversamente proporcional à raiz quadrada do número de bobinas utilizadas, um problema inerente da técnica é que cada vez que se usam mais bobinas, conseguindo obter menores tempos de aquisição, ocorre também redução geral do sinal (Tatli *et al.*, 2003). Este problema tem sido parcialmente superado pelo uso de bobinas multicanaís, utilizando-se taxas de infusão de contraste mais rápidas e pelo uso de melhores agentes de contrastes (mais concentrados), que permitem maior grau de realce (Clevert *et al.*, 2006).

A disponibilidade recente de equipamentos de 3T promete aumentar o potencial da RM contrastada no estudo das artérias carótidas. Estes sistemas possuem intrinsecamente maior razão sinal-ruído, que pode ser usada para reduzir o tempo de exame ou alternativamente aumentar a resolução espacial das imagens obtidas permitindo melhor contraste entre os vasos e os tecidos, facilitando a realização de exames pediátricos, e até mesmo poderiam possibilitar a injeção de menor dose total de contraste por paciente, diminuindo custos e riscos do procedimento (Willinek *et al.*, 2003; Grist *et al.*, 2005; Anzalone *et al.*, 2006; Willinek *et al.*, 2007; Fenchel *et al.*, 2008). Fenchel *et al.* (2008) relataram que o desenvolvimento das sequências de aquisição paralelas desenvolvidas inicialmente para equipamentos de 1,5T, podem aproveitar a maior razão sinal-ruído dos equipamentos 3T tornando possível a obtenção de imagens de melhor qualidade de uma determinada região do corpo (como por exemplo o pescoço), ou poderia servir para realizar imagens angiográficas de todo o corpo de uma só vez, com boa qualidade e sem aumentar a quantidade de agente de contraste utilizado. Poder-se-ia ainda utilizar a técnica para a realização de sequências angiográficas de boa qualidade conforme descrito por Willinek *et al.*

(2007) em bobinas simples “standard” do aparelho, como as bobinas de quadratura de corpo, ao invés de bobinas mais caras, como a bobina “phased-array” neurovascular usadas nos equipamentos de 1,5T.

Uma nova estratégia de avaliação, que vem ganhando muito espaço na literatura recente, é a utilização da ressonância magnética para estudo morfológico das placas ateroscleróticas visando à identificação das placas vulneráveis. São utilizadas uma combinação de sequências de pulsos, tais como o T1, T2 e T2* (sequências “black-blood”) com e sem supressão de gordura (“fat-sat”), e 3D-TOF (sequência “bright-blood”), variando conforme o tipo de estrutura que se pretende identificar. A tentativa é determinar fatores de mau prognóstico da placa, como: afilamento / ruptura da capa fibrosa, centro lipídico / necrótico, hemorragia intraplaca, trombo justaluminal e neovascularização (Albuquerque *et al.*, 2006). Randoux *et al.* (2001) e Souza *et al.* (2005) afirmaram que a RM possui capacidade suficiente para detectar alterações precoces nas paredes vasculares, embora não seja capaz de caracterizar com certeza os seus elementos constituintes, provavelmente devido à resolução espacial não ser suficiente para o detalhamento da placa. Saam *et al.* (2005) obtiveram na quantificação de centros lipídicos ou necróticos, perda de matriz extracelular, calcificação e fibrose, correlação histológica entre 73% e 95% dos casos. Moody *et al.* (2003) relataram boa correlação histológica no diagnóstico de áreas de hemorragia conferindo ao método uma especificidade de 84% e um valor preditivo positivo de 93%, com mínima variabilidade interobservador.

3.3.2.4 – Dificuldades / Resumo

Um fator primordial a ser discutido no funcionamento das sequências contrastadas é o próprio meio de contraste, o gadolínio. Este assunto é importante pois os contrastes baseados no gadolínio foram por muito tempo, considerados extremamente seguros e “historicamente” utilizados no caso de nefropatia, ao contrário dos contrastes iodados utilizados na Angio-TC e na ASD 2D. (Bongartz *et al.*, 2008). Alguns trabalhos chegaram a sugerir o uso de gadolínio no lugar dos contrastes iodados para realização de angiografia por tomografia computadorizada ou ASD 2D em pacientes com insuficiência renal conhecida (Spinosa *et al.*, 2002).

Os trabalhos sobre segurança dos meios de contraste derivados do gadolínio relatam que dor de cabeça, náusea, perversão do apetite e urticária são os efeitos adversos mais relatados, porém com baixas incidências, que variam de 0,4% a 7,5% dos casos, dependendo da dose e do agente (molécula) de gadolínio utilizado (Kirchin *et al.*, 2003). Descrevem ainda que reações anafilactóides podem ocorrer, mas que a probabilidade de acontecer é de uma a cada 100 a 500 mil administrações (Spinosa *et al.*, 2002). Porém, nos últimos dois anos essa crença foi abalada com os primeiros relatos de associação entre o uso de gadolínio e o desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica (FNS).

A fibrose nefrogênica sistêmica ou dermatia nefrogênica fibrosante é uma doença descrita recentemente, acometendo pacientes com doença renal crônica, caracteriza-se por placas eritematosas endurecidas na pele associadas a edema do subcutâneo (Sadowski *et al.*, 2007; Prasad, Jagirdar, 2008). A FNS envolve preferencialmente as extremidades podendo resultar em contraturas, limitação na

amplitude dos movimentos, dor, parestesias e/ou prurido severo (Cowper *et al.*, 2005). Embora primariamente descrita como uma lesão de pele e articulações, resultados de autópsias sugerem que a FNS é uma desordem sistêmica podendo envolver outros órgãos, incluindo os pulmões, coração, diafragma, fígado e rins, resultando em danos variáveis aos órgãos e até mesmo em morte. Até o momento não existe nenhum tratamento efetivo para a doença (Galan *et al.*, 2006; Gibson *et al.*, 2006).

O Centro Internacional para Pesquisa da Dermopatia Nefrogênica Sistêmica já registra mais de 200 casos da doença no mundo (Sadowski *et al.*, 2007; Prasad e Jagirdar, 2008), sendo que a etiologia da doença permanece desconhecida. Todos os pacientes incluídos nos registros têm algum grau de insuficiência renal e parecem ter experimentado algum grau de “dano tecidual” maior como uma cirurgia ou um evento vascular (como trombose com isquemia de membro) (Sadowski *et al.*, 2007; Yerram *et al.*; 2007).

A relação entre os agentes de contraste baseados no gadolínio e a FNS foi sugerida em janeiro de 2006 por Grobner, quando relatou uma série de 5 pacientes com a doença, em que todos receberam um agente de contraste baseado em gadolínio previamente ao diagnóstico. Desde então vários outros relatos têm surgido na literatura reforçando esta associação (Sadowski *et al.*, 2007; Yerram *et al.*; 2007; Kallen *et al.*, 2008; Marckmann, 2008; Wiginton *et al.*, 2008), até mesmo demonstrando a presença de gadolínio em biópsias realizadas na pele dos doentes (Wiginton *et al.*, 2008).

Kallen *et al.* (2008) afirmam que o uso de quelatos do gadolínio para exames de RM em pacientes com insuficiência renal está associado ao desenvolvimento de

FNS, sendo que até 25-30% desses pacientes, se expostos, podem desenvolver a doença (Marckmann, 2008). A associação parece ser dose dependente, ocorrendo de maneira cumulativa (Bongartz *et al.*, 2008), sendo que alguns fatores que parecem aumentar o risco e a severidade da doença são: alterações do metabolismo do cálcio-fosfato, imunossupressão e a vigência de tratamento com altas doses de eritropoetina (Marckmann, 2008). Outros fatores que podem estar relacionados ao risco são o tipo de agente de contraste utilizado (preferindo-se a utilização dos compostos macrocíclicos), as características do paciente e a modalidade de diálise utilizada pelo mesmo (Kallen *et al.*, 2008).

Todo esse relato é importante pois as maiores doses de gadolínio são geralmente empregadas nas ARMC, principalmente do corpo e membros inferiores. Apesar das doses utilizadas para a ARMC das artérias carótidas internas não serem grandes, é importante conhecer os aspectos apresentados, e de maneira geral na maioria dos serviços atualmente, têm sido criados protocolos mais rígidos para a utilização de gadolínio. É sugerido que o uso de agentes de contraste baseados no gadolínio devam ser evitados nos pacientes com insuficiência renal, crônica ou aguda, (Kallen *et al.*, 2008), ou pelo menos deve se pesar o risco - benefício (Sadowski *et al.*, 2007).

Desde julho de 2007 o Colégio Americano de Radiologia (ACR) (“American College of Radiology”) sugere que sempre que se for administrar eletivamente um agente de contraste para ressonância magnética baseado no gadolínio (ACRBG) seja solicitada uma medida da taxa de filtração glomerular (TFG) (também conhecida como clearance de creatinina) recente (menos de 6 semanas) nos seguintes casos: história de doença renal (incluindo rim único, transplante renal e tumor renal); idade

maior que 60 anos; história de hipertensão; história de diabetes; história de doença hepática severa/transplante hepático/ em espera de transplante hepático (somente para pacientes nessa categoria se sugere que a medida da TFG deva ser praticamente contemporânea ao exame de RM onde o ACRBG vai ser utilizado) (“ACR Contrast Committee and the Subcommittee for MR Safety”, 2007).

O “Food and Drug Administration” americano (FDA) sugere que os ACRBG não devam ser administrados naqueles pacientes em que o clearance de creatinina seja menor que 30 mL/min (“FDA Information for Healthcare Professionals Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging”, 2007). Wigton *et al.* (2007) porém, demonstraram em seu trabalho que a FNS pode acontecer em pacientes mesmo com TFG acima desse limite, sendo assim recomendando seguir as orientações do Painel de especialistas do ACR sobre segurança de contrastes descritas a seguir. Se o paciente tem uma função renal diminuída, mas com uma taxa de filtração glomerular de mais de 60 mL/min sugere-se que exames de ressonância magnética contrastados possam ser utilizados, mas usando preferencialmente meios de contraste não baseados na gadiodiamida (Omniscan[®]) e nas menores doses possíveis. Em pacientes com TFG < 60 mL/min é sugerida a suspensão da injeção do meio de contraste; nestes casos, uma alternativa seria utilizar a ARM sem injeção de contraste ou a USDC, já que a ASD 2D ou Angio-TC também seriam contra-indicadas pelo uso do contraste iodado (Bongartz *et al.*, 2008).

Outros limitantes ao emprego da ARM, além do problema do contraste, são algumas das contra-indicações próprias da RM, tais como a claustrofobia, uso de marcapasso e de alguns tipos de prótese ou implantes metálicos (clipes de aneurisma,

prótese otológica, implantes vasculares e ortopédicos), além de ser um exame pouco prático nos pacientes criticamente doentes (Nael *et al.*, 2007).

Como resumo, destacamos que a técnica mais utilizada atualmente é a ARMC, com uso de dose fixa e durante a primeira passagem do meio de contraste (gadolínio), utilizando-se sequências gradiente-eco, com as medidas de estenose sendo feitas através do método NASCET, durante avaliação em estação de trabalho.

3.3.3 - ARTERIOGRAFIA POR SUBTRAÇÃO DIGITAL (2D e 3D)

3.3.3.1 - Introdução, histórico e aplicações

A arteriografia por subtração digital (ASD), também conhecida como angiografia por raio-x ou arteriografia por subtração digital bidimensional (ASD 2D), é o exame mais antigo utilizado para o estudo da estenose arterial carotídea, sendo por vários anos o mais realizado, e é até hoje considerado o “padrão ouro” ou “padrão de referência”. Desde a introdução da técnica da arteriografia carotídea em 1927, pelo português Egas Moniz, a visualização radiográfica da bifurcação carotídea se tornou possível (Quest, 1990; Gurgel, 2003). Esta técnica pioneira viveu seu apogeu na década de 80 do século passado, quando o número de ASD 2D realizadas atingiu seu máximo, usadas principalmente para orientar a realização da endarterectomia de carótidas, que naquela década era a cirurgia mais realizada nos EUA (Torvik *et al.* 1991). Ao longo dos anos, a ASD vem sendo cada vez menos realizada por ser um método invasivo, caro, pouco disponível, que usa radiação

ionizante e contrastes iodados, além de envolver riscos, sendo substituída pelos métodos de exame menos invasivos (Fragata *et al.*, 2006).

Algumas das vantagens para que se indicasse a arteriografia em detrimento dos outros métodos eram: uma melhor capacidade para estudar ulcerações e dissecções na superfície da placa, melhor diagnóstico na diferenciação de lesões suboclusivas das oclusivas, capacidade de mostrar lesões distais associadas (cervicais e intracranianas), demonstrar a circulação vértebro-basilar, e a maior eficiência em demonstrar a circulação colateral no lado sintomático. Entretanto, estas indicações tornam-se cada vez mais duvidosas na medida em que os métodos diagnósticos não invasivos aumentam sua eficiência em responder tais questões (Rothwel, 2003).

Apesar da evolução do arsenal diagnóstico, a ASD 2D cerebral continua sendo o exame padrão ouro no diagnóstico das lesões vasculares cerebrais, sendo excelente para demonstrar oclusões, estenoses, dissecções arteriais e ulcerações, além de ser importante no estudos dos aneurismas (Gurgel, 2003).

A ASD 2D manteve-se também como uma importante ferramenta de avaliação tanto antes quanto após o tratamento mecânico das estenoses carotídeas. É especialmente útil previamente à endarterectomia naqueles pacientes em que os métodos de imagem não invasivos não foram conclusivos, para planejamento da angioplastia carotídea com colocação de “stent” (ACS), para guiar procedimento de ACS e para complementação de estudo depois de uma endarterectomia ou ACS (Schneider *et al.*, 2005). A razão custo/benefício associado à ASD 2D parece estar mudando à medida que o “stent” de carótida foi introduzido. A arteriografia na prática moderna não é geralmente realizada para determinar o grau de estenose carotídea, exames sofisticados e menos invasivos estão sendo desenvolvidos para

esta função (Chervu *et al.*, 1994; Mattos *et al.*, 1994). Ao invés disso, a ASD tem sido utilizada para planejar e guiar a angioplastia carotídea para colocação de “stent”, tendo se tornado o “caminho” para o tratamento, refletindo um potencial aumento dos benefícios que os pacientes podem obter da ASD 2D.

3.3.3.2 - Técnicas utilizadas / Estratégias de imagem / Interpretação das imagens

A ASD 2D, conforme já citado foi utilizada na maioria dos “Trials” que determinaram as indicações cirúrgicas para estenose carotídea e por isso é utilizada como referencia para comparação dos novos métodos. A técnica básica de realização da ASD 2D já foi descrita na literatura e não vai ser revisada aqui, sendo de maneira geral realizada através da cateterização de artéria femoral, com cateter profundo sendo guiado até o arco aórtico. Obtendo-se então angiogramas das carótidas pela injeção endovenosa de contraste iodado após a cateterização seletiva das ACC, com documentação de pelo menos dois angiogramas da bifurcação carotídea sem sobreposições.

São descritas para a ASD 2D, conforme discussão anterior, três formas diferentes de medir o grau de estenose (Figura 1), e a principal e mais utilizada delas é o método NASCET, que mede o lúmen residual no ponto de máximo grau de estenose e compara com o que seria o lúmen normal (sem doença) da ACI, distal à estenose. A outra forma de medida descrita é aquela do ECST, que mede o lúmen residual no ponto de máximo grau de estenose e compara com o que seria o lúmen normal neste mesmo local da estenose máxima (o observador tem que imaginar o que seria o limite externo original do vaso, pois a angiografia só demonstra o lúmen

residual). O terceiro método descrito o IC, foi feito comparando o lúmen residual no ponto de máximo grau de estenose, como nos outros, porém dividindo pelo diâmetro da artéria carótida comum (ACC) abaixo da bifurcação carotídea, onde as paredes estivessem paralelas e livres de doença (Williams, Nicolliades, 1987; Staikov *et al.*, 2000).

3.3.3.3 – Perspectivas / Avanços

Apesar da ASD 2D ser considerada o “padrão ouro” para a medida da estenose carotídea, por ela ser uma projeção bidimensional de estruturas vasculares tridimensionais, é discutido na literatura se ela realmente estaria medindo o maior grau de estenose da ACI, sendo alguns dos problemas descritos: a excentricidade das lesões vasculares (lesões não circulares); informações mínimas da parede dos vasos; a possibilidade de sobreposição vascular prejudicando a visualização; angulação da bifurcação; e a mais importante, a caracterização inadequada de algumas lesões, isto porque em geral são obtidas incidências limitadas do vaso em estudo (geralmente em duas incidências apenas), às vezes não revelando o ponto de maior estenose (Bosanac *et al.*, 1998; Elgersma *et al.*, 2000; Hyde *et al.*, 2004; Green *et al.*, 2004).

Vários estudos histopatológicos comparando os resultados da ASD 2D pré-operatória e as peças da cirurgia também demonstraram erros das medidas obtidas da ASD 2D, em geral subestimando as lesões. Pan *et al.* (1995) estudaram espécimes de ACI removidos em bloco durante a endarterectomia e observaram que a secção transversa do lúmen vascular nunca era circular. Eles compararam as medidas da estenose máxima das ACI obtidas das peças com as obtidas pela ASD 2D e pela

ARM 3D TOF. A ASD 2D subestimou a estenose em 37% dos casos e superestimou em 6%, enquanto a ARM 3D TOF subestimou a estenose em 7% dos casos, indicando um melhor resultado da RM. Benes *et al.* (2004) demonstraram que a porcentagem de estenose medida pela ASD 2D não reflete de maneira confiável a porcentagem de estenose medida nas peças anatômicas obtidas pela endarterectomia, em geral subestimando o grau de estenose. Em 2006 Netuka *et al.* num trabalho semelhante compararam as medidas pré-operatórias de estenose feitas pela ASD 2D e pela USDC com espécimes de ACI removidos em bloco durante a endarterectomia e relataram que a ASD 2D tende a subestimar a medida do grau de estenose e que a USDC teve maior acurácia para medir a extensão do estreitamento das artérias carótidas.

Uma técnica de angiografia rotacional cuja grande vantagem é adquirir imagens multiplanares foi descrita desde 1975 (Voigt *et al.*, 1975), sendo que os primeiros exames só foram começar a ser realizados em meados da década de 1980 (Thron e Voigt, 1983), mas os aparelhos com essa capacidade só se tornaram realmente disponíveis clinicamente no fim da década de 1990 (Bosanac *et al.*, 1998). A aquisição da imagem é feita através de uma sequência rotacional onde o arco de raio-x (em “C”) dá um giro de cerca de 180-240° ao redor do paciente, obtendo imagens ao longo desse giro, em geral de 100 a 120 imagens (Elgersma *et al.*, 1999; Gauvrit *et al.*, 2005). No momento da aquisição o paciente não deve se movimentar, respirar, nem deglutir (Bosanac *et al.*, 1998). É importante ressaltar que a aquisição do volume de imagem é mais lenta e envolve maior dose de radiação ao paciente do que a sequência bidimensional (2D) tradicional, além de potencialmente utilizar uma maior dose de contraste, pois em geral como é um método ainda relativamente

recente, são realizadas as imagens 2D e em seguida as rotacionais (Byrne *et al.*, 2004; Gailloud *et al.*, 2004). Alguns autores, entretanto, ressaltam que se fossem realizadas apenas as sequências rotacionais a quantidade total de contraste e o tempo total de exame tenderiam a ser reduzidos; e em alguns casos até mesmo a dose de radiação seria reduzida, já que muitas vezes é necessária a repetição das incidências na sequência 2D, seja por sobreposição ou para se tentar uma melhor visualização da estenose, enquanto a sequência rotacional (3D) seria realizada uma única vez, com uma única dose de contraste e radiação (Bosanac *et al.*, 1998; Seymour *et al.*, 2001; Green *et al.*, 2004).

Técnicas de reconstruções computadorizadas são usadas rotineiramente para demonstrar imagens médicas em três dimensões (3D). Esta estratégia foi aplicada aos equipamentos rotacionais de ASD, formando imagens de arteriografia tridimensionais (Gailloud *et al.*, 2004; Byrne *et al.*, 2004; Hyde *et al.*, 2004). Esta técnica alia a resolução anatômica da ASD 2D com a visualização 3D antes só oferecidas pela angiografia por TC ou RM, sendo cada vez mais utilizada à medida que os equipamentos de arteriografia por subtração digital bidimensionais estão sendo substituídos pelos equipamentos de arteriografia por subtração digital tridimensionais (ASD 3D) (também chamados angiografia rotacional 3D ou angiografia rotacional computadorizada) (Byrne *et al.*, 2004).

Este recurso é particularmente relevante para os radiologistas intervencionistas, neurocirurgiões e cirurgiões vasculares devido aos tratamentos endovasculares que são altamente dependentes da demonstração pré-operatória e intra-operatória da morfologia do vaso (Byrne *et al.*, 2004; Green *et al.*, 2004). As imagens 3D podem ser utilizadas para diagnosticar e guiar o tratamento de todos os

tipos de doenças vasculares, inclusive para estudo da estenose carotídea, das artérias renais e cardíacas, sendo as utilizações mais comuns, porém, no diagnóstico e tratamento de aneurismas intracranianos e de malformações arteriovenosas (Hoff *et al.*, 1994; Anxionnat *et al.*, 1998; Tanoue *et al.*, 2000; Anxionnat *et al.*, 2001; Seymour *et al.*, 2001; Byrne *et al.*, 2004).

As medidas das estenoses são realizadas da mesma forma que na ASD 2D, em geral utilizando o critério NASCET. Hyde *et al.* (2004) demonstraram que as medidas de área luminal e outras medidas absolutas dos vasos podem ser feitas diretamente nos volumes das reconstruções 3D. Elas podem ser feitas nas diferentes reconstruções através de inúmeras incidências, sendo as reconstruções mais utilizadas a “volume rendering” (VR), MPR, “Surface shaded display” (SSD) e MIP, podendo realizar também uma imagem intraluminal (“Navigator”), que simula uma espécie de angioscopia virtual (Anxionnat *et al.*, 1998).

Para o estudo das estenoses das artérias carótidas poucos trabalhos foram feitos investigando o emprego dessas técnicas. Bosanac *et al.* (1998) demonstraram ao comparar a ASD 2D e a ASD rotacional que, por obter apenas um limitado número de incidências, a ASD 2D tende a subestimar as lesões em até 65% dos casos. Elgersma *et al.* (1999) demonstraram, comparando a ASD 2D com a ASD rotacional, que a medida da estenose mais severa da ACI frequentemente pode ser encontrada nas projeções adicionais da sequência rotacional. Comparando as medidas das estenoses obtidas na ASD 2D convencional com duas ou três projeções e aquelas obtidas na ASD rotacional; a ASD 2D subestimou a estenose em 36% dos casos. Os mesmos autores, Elgersma *et al.*, em 2000 compararam, utilizando o critério NASCET, medidas de estenose da ACI realizadas pela ARM 3D TOF, ASD

2D e ASD 3D. Quando comparada à ASD 2D a ARM 3D TOF subestimou de 3-6% dos casos e superestimou de 31-41%. Quando comparada com a ASD 3D a ARM 3D TOF subestimou de 12-24% das lesões e superestimou em apenas 19%. Com isso o autor concluiu que a tendência da ARM 3D TOF em superestimar a estenose da ACI quando comparada a ASD 2D não pode ser atribuída à perda de sinal local na ACI que às vezes ocorre, nem pelo uso apenas do algoritmo MIP sozinho e sim principalmente pelo maior número de projeções da ACI obtidas pela ARM.

No trabalho mais recente publicado, Anzalone *et al.* (2005) compararam a ARM 3D TOF, a ARMC, a ASD 2D com a ASD rotacional em 49 pacientes. Os valores de sensibilidade e especificidade em relação a ASD rotacional foram respectivamente de 100% e 90% para a ARMC, 95,5% e 87,2 % para a ARM 3D TOF e 88,6% e 100% para ASD 2D. Os autores relataram ainda que, comparada com a ASD rotacional, a ASD 2D subestimou 4 das 31 estenoses severas, desta forma concluíram que a ASD 2D determina uma subestimação da estenose quando comparada com a ASD rotacional e que a ARMC se correlaciona melhor com a ASD rotacional.

3.3.3.4 – Dificuldades / Resumo

Um dos pontos negativos da ASD é a utilização de radiação ionizante com os respectivos efeitos biológicos (estocásticos e determinísticos) e a reconhecida associação com diversos tipos de câncer (Soares, 2002). Este é um assunto que vêm sendo muito discutido atualmente devido ao crescente aumento das solicitações de exames que utilizam radiação ionizante, como radiografias, ASD e principalmente

com o uso de tomógrafos “multislice”. Torna-se, portanto, uma prioridade médica a tentativa de redução da solicitação desses exames ou a substituição deles por outros menos danosos, a fim de se evitar os efeitos deletérios relacionados à radiação (Brenner *et al.*, 2007; Amis *et al.*, 2007).

Um outro problema é a utilização de meios de contraste iodados, muitas vezes em altas doses, que possuem efeitos nefrotóxicos e riscos de reação alérgica, fatos já amplamente descritos e estudados (Green *et al.*, 2004). Dean e Borden (1996) relataram que na ASD 2D, cada injeção de contraste está relacionada a um risco significativo de infarto cerebral e de desconforto para o paciente.

Os riscos relatados de uma arteriografia realizada em pacientes com doença cerebrovascular sintomática variam de 1,3 a 4,5% para eventos neurológicos menores (AIT e infartos pequenos), e de 0,6 a 1,3% para infartos maiores, incluindo ainda risco de morte (0,1%) (Hankey *et al.*, 1990; Davies, Humphrey, 1993; Moore, 2003). Em pacientes assintomáticos, com estenose de carótida hemodinamicamente significativa, os dados foram semelhantes, demonstrando uma taxa de morbidade de 1 a 4%, a combinação de morbidade e mortalidade neurológica decorrentes da realização da arteriografia foi de 1,2%, com 1% de risco de infarto relacionado ao procedimento. Importante lembrar que o risco de infarto cerebral, de morbidade e mortalidade neurológicas após a endarterectomia, pela cirurgia em si, é de 1,52% (ACAS executive committee, 1995; Moore, 2003). Assim, se a cirurgia fosse realizada em função do USDC ou da ARMC apenas, o risco total seria reduzido quase à metade.

Alguns autores relatam riscos ainda maiores, Theodotou *et al.* (1987) relataram 7,7% de risco de morbidade e mortalidade neurológicas para pacientes

realizando ASD 2D para controle de evolução de infarto cerebral, e de 12,5% para os pacientes que tinham estenoses cervicais carotídeas severas bilaterais. Bendszus *et al.* (1999) demonstraram que cerca de 25% dos pacientes, mesmo sem aparentes complicações neurológicas depois de uma ASD 2D, desenvolvem infartos assintomáticos menores, devido a microembolismo. Estudos mais recentes, também utilizando a RM com sequência de difusão, demonstram que a taxa de eventos subclínicos pode ser muito mais alta (Chuah *et al.*, 2004; Kato *et al.*, 2004). Outro dado que não pode ser esquecido é o das complicações locais da punção como hematomas, pseudo-aneurismas e fístulas, que são, com certeza, subnotificados (Bendszus *et al.*, 1999).

Visando à melhoria dos padrões de qualidade e performance, três sociedades americanas, sendo elas a Sociedade Americana de Neurorradiologia Intervencionista e Terapêutica, a Sociedade Americana de Neurorradiologia e a Sociedade de Radiologia Cardiovascular e Intervencionista, uniram-se e publicaram padrões de performance que deveriam ser igualados ou superados pelos médicos e serviços que realizam arteriografia de carótidas (Cooperative study between ASITN, ASNR, and SCVIR, 2000). Com esse esforço, trabalhos mais atuais, com grandes casuísticas, relatam incidências menores de complicações do que aquelas descritas nos trabalhos anteriores. Schneider *et al.* (2005) relatam que melhorias técnicas substanciais foram feitas no procedimento, incluindo o uso rotineiro de imagem digital de alta-resolução, fios-guia hidrofílicos, cateteres de menor calibre e menos traumáticos, meios de contraste mais seguros (Willinsky *et al.*, 2003), aprimoramento técnico dos médicos, informações fornecidas pela USDC, ARM ou Angio-TC feitos previamente pelos pacientes, permitindo um melhor planejamento do procedimento. Dentro da

sua casuística de 503 ASD 2D, complicações neurológicas ocorreram em quatro pacientes (0,8%), sendo dois AIT (0,4%), um infarto cerebral reversível (0,2%) e um infarto cerebral permanente (0,2%). Desta forma os resultados foram compatíveis com os sugeridos nos padrões de performance, que sugerem uma taxa de déficit neurológico reversível não maior que 2,5% e de déficit neurológico permanente de até 1%. As complicações maiores não neurológicas de 1,2% (sendo dois hematomas compressivos, um hematoma retroperitoneal, uma oclusão do local de punção, um hematoma braquial e três pseudo-aneurismas) também ficaram abaixo do padrão ideal definido em até 2%.

Outros dois autores com grandes casuísticas tiveram resultados semelhantes. Willinsky *et al.* (2003) estudando 2899 arteriografias, tiveram 39 complicações neurológicas (1,3%), sendo 20 transitórias (0,7%), 5 reversíveis (0,2%) e 14 permanentes (0,5%), sendo que destas, somente sete (0,25%) foram consideradas infartos cerebrais maiores ou debilitantes. Relataram ainda dois casos de dissecação arterial assintomática. Houve 0,6% de complicações não neurológicas, sendo três reações alérgicas cutâneas (0,1%), quatorze hematomas nos locais de punção (0,4%) e um pseudo-aneurisma (<0,1%), e um dos procedimentos foi complicado por um infarto miocárdico, mas com o paciente tendo alta 19 dias depois, totalmente recuperado. Dawkins *et al.* (2007) avaliando 2924 procedimentos, relataram uma incidência de complicações de cerca de 1,2 %, sendo 0,79% de complicações clínicas que incluíam 12 hematomas significativos, 10 eventos neurológicos transitórios (3 casos de amnésia/desorientação transitórias, 1 episódio de cefaléia de forte intensidade, 5 hemiparesias transitórias, 1 episódio de curta duração de movimentos involuntários), 1 episódio de reação não fatal ao uso do contraste e 0,44% de

complicações técnicas que incluíam 10 casos de dissecções de vasos cervicais e 3 casos de dissecções de artérias ilíacas ou femorais, mas nenhuma destas complicações se relacionou a infartos cerebrais, nem imediatos nem tardios.

Algumas das dificuldades da ASD incluem: algum grau de variabilidade interobservador nas medidas de estenose, que é uma herança da técnica (Eliasziw *et al.*, 1997); a existência de três sistemas de medidas (NASCET, ECST e IC) que podem complicar a interpretação; e, mesmo com o uso de múltiplos planos de imagem, o máximo grau de estenose pode não ser visualizado (Sabeti *et al.*, 2004). Além disso, algumas desvantagens seriam que a ASD é uma “luminografia”, não demonstrando adequadamente a morfologia da placa em si ou da parede da artéria, dificultando a visualização de úlceras, hemorragias, trombos menores, além de, por ser uma técnica invasiva e com riscos, como citado anteriormente, fica impraticável o “screening” de pacientes assintomáticos ou o monitoramento da progressão da doença (Kono *et al.*, 2004; Clevert *et al.* 2006; Sociedade argentina de cardiologia *et al.*, 2006).

Cuffe e Rothwell (2006) estudaram algumas destas dificuldades da ASD 2D e demonstraram que a acurácia dos exames não-invasivos quando comparados com a ASD 2D podem ter sido incorretamente reduzidas por problemas técnicos na realização da ASD 2D utilizada na comparação, e não nos métodos em si. Os autores relataram que mesmo sendo um método confiável e reproduzível, a ASD 2D ainda possui certo grau de variabilidade inter-observador, mesmo nas situações ótimas: dois examinadores experientes usando lupa de joalheiro e fazendo as medições numa mesma incidência através da injeção seletiva de contraste na ACI. Outra fonte de erro seria a quantidade (a avaliação deve ser feita em pelo menos duas incidências) e a qualidade das incidências utilizadas para a medida da estenose, pois estas deveriam

ser livres de sobreposição, demonstrando adequadamente os contornos do vaso, principalmente o contorno posterior; e que deveriam incluir sempre que possível a incidência lateral. Outra variável que os autores descrevem seria a realização de arteriografia do arco aórtico aonde não fosse feita a cateterização seletiva das artérias carótidas prejudicando levemente a qualidade das imagens e consequentemente a avaliação das mesmas.

A composição e morfologia da placa foram descritas como fatores de risco para o AVC, pois placas moles ou ulceradas são mais suscetíveis a fragmentar e embolizar (Geroulakos *et al.*, 1994). Apesar de a ASD 2D ser considerada, até há alguns anos atrás, melhor do que os métodos não invasivos para a detecção de placas ulceradas; já foi demonstrado que ela tem limitações de sensibilidade (45,9%) e especificidade (74,1%) para o diagnóstico das placas ulceradas quando comparadas com as observações da cirurgia (Edwards *et al.*, 1979; Estol *et al.*, 1991; Streifler *et al.*, 1994; Rofsky e Adelman, 1998). Jung *et al.* (2007) compararam o “B-flow”, a USDC, o “power” Doppler, ASD 2D e a peça cirúrgica *in situ*, sendo que os achados cirúrgicos das peças determinaram que o “B-flow” conseguiu demonstrar 89% dos casos de ulceração, o “power” Doppler demonstrou as úlceras em 71% dos casos, o USDC demonstrou 59% e a ASD 2D demonstrou apenas 47% dos casos.

Como resumo, destacamos que o exame de referencia “clássico” é a ASD 2D com cateterização seletiva das carótidas, se obtendo pelo menos duas incidências da bifurcação dissociada, com medida da estenose através do método descrito no NASCET. Atualmente porém a ASD 3D deve ser investigada como na verdade o melhor exame para a avaliação da estenose carotídea conforme sugerido por diversos trabalhos.

4- Métodos

4.1 - INTRODUÇÃO

Este estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) durante o período de março de 2005 a junho de 2006. Participaram o Departamento de Cirurgia, através da Disciplina de Cirurgia Vascular, representado pelo Ambulatório de Carótidas e pela Enfermaria de Cirurgia Vascular; o Departamento de Neurologia, representado pela Enfermaria de Neurologia e Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares; e pelo Departamento de Radiologia, participando os setores de Ultrassonografia, Ressonância Magnética e Radiologia Vascular Intervencionista, do Instituto de Radiologia (INRAD).

O trabalho foi aprovado em reunião dos respectivos Departamentos: Radiologia, Neurologia e Cirurgia, e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas, em sessão de 09/03/2005, sendo aceito o Protocolo de Pesquisa sobre o número 081/05, e o termo de consentimento livre e esclarecido proposto (ANEXO A).

Foram selecionados neste período 92 pacientes de maneira prospectiva e consecutiva para fazerem parte do grupo de estudo, provenientes dos ambulatórios de carótidas e de doenças cerebrovasculares, das enfermarias de neurologia e cirurgia vascular e por pacientes encaminhados para a realização de arteriografia por subtração digital provenientes de outro serviço, mas que aceitaram fazer parte do grupo de estudo. Em geral nesta época a rotina nos diversos setores do hospital, embora empírica, sem base em nenhum protocolo, era de maneira geral solicitar uma

ASD 2D em todos os casos onde havia uma estenose de carótida interna maior que 70% diagnosticada em exame anterior não invasivo.

Os critérios de inclusão consistiam em:

- Solicitação, por parte do médico assistente, de arteriografia por subtração digital (ASD) dos vasos cervicais.
- Aceitação pelo paciente ou pelo responsável legal em realizar também a sequência rotacional (3D) na ASD e, num prazo máximo de 30 dias, a angiografia por ressonância magnética contrastada (ARMC) das artérias cervicais e ultra-sonografia com Doppler colorido (USDC), assinando assim o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão deste estudo foram:

- Contra-indicação a qualquer um dos exames a serem avaliados no trabalho (USDC, ARMC e ASD).
- Pacientes que não realizaram os três exames diagnósticos propostos.
- Pacientes que não realizaram a aquisição rotacional da ASD.
- Pacientes que realizaram a aquisição rotacional da ASD, mas nos quais não foi feita a medida manual com “caliper” do maior local de estenose.
- Pacientes que não realizaram a avaliação da ARMC utilizando as imagens fonte na estação de trabalho.
- Pacientes em que os exames realizados foram de baixa qualidade técnica não permitindo a medida adequada do grau de estenose, ou seja, exame não diagnóstico.

A ordem de realização dos exames variou, mas de maneira geral, primeiro foi feita a USDC, depois a ARMC e por último a ASD. Todos os exames foram feitos por examinadores independentes e experientes, seguindo um mesmo protocolo padronizado e de uma maneira “mascarada”, ou seja, sem o conhecimento quanto ao resultado dos outros exames. Realizou-se a tabulação de todos os dados.

Dividimos as estenoses obtidas em nossa casuística em seis classes de acordo com o estudo NASCET:

Classe I: estenose menor que 30% (ausência de estenose ou estenose discreta);

Classe II: estenoses de 30% a 49% (estenose leve);

Classe III: estenoses de 50% a 69% (estenose moderada);

Classe IV: estenoses de 70% a 94% (estenose severa);

Classe V: estenoses de 95% a 99% (suboclusão);

Classe VI: estenose completa (100%) (oclusão);

Estenoses significativas foram consideradas aquelas maiores que 50%.

Os achados dos diferentes exames foram comparados com os resultados obtidos na angiografia por subtração digital 2D que é considerada pela literatura como “padrão ouro” ou “padrão de referência” (PR), e no nosso estudo realizamos também a comparação com a angiografia por subtração digital 3D, para investigação da possibilidade deste exame apresentar maior acurácia, conforme descrição nos objetivos.

4.2 - ULTRA-SONOGRAFIA COM DOPPLER COLORIDO (USDC)

4.2.1 - APARELHO

Os pacientes foram submetidos a exame de USDC em aparelho GE Logic 9 (GE Medical Systems; Milwaukee, Wis), todos executados por um mesmo examinador (JEB com 18 anos de experiência com o método) utilizando um transdutor linear multifrequencial de 5 a 12 MHz.

4.2.2 - PROCEDIMENTO

Os exames foram realizados com o paciente em decúbito dorsal, braços ao longo do corpo, pescoço levemente estendido, sendo necessária apenas eventualmente pequena rotação da cabeça (cerca de 45°) para acesso posterior ao músculo esternocleidomastóideo, num protocolo de rotina para realização de estudo de USDC do segmento cervical das artérias carótidas.

As artérias carótidas cervicais foram estudadas na maior extensão possível, desde sua origem supraclavicular (sendo feitas angulações caudais do transdutor nesta região), até próximo a sua entrada retromandibular na base do crânio (com angulações cefálicas do transdutor para um máximo de visibilização possível). Não foi solicitado nenhum tipo de preparo específico. O tempo médio deste exame foi de aproximadamente 20 minutos.

4.2.3 - INTERPRETAÇÃO

As imagens foram interpretadas em tempo real pelo examinador (JEB), com os achados significativos documentados em papel por vídeo “printer”, sendo em alguns casos também armazenados em arquivo digital. O examinador não conhecia os resultados dos outros exames realizados para o presente estudo, mas tinha conhecimento, quando disponível, de resultados de exames antigos do paciente, como ultra-sonografia com Doppler colorido, ARMC ou ASD prévias.

O estudo dos vasos cervicais iniciou-se pela imagem ultrassonográfica em modo B, avaliando-se a estrutura da parede arterial (espessamento parietal e eventuais placas) seguido dos estudos com Doppler colorido e pulsado (modo espectral), para detectar perturbações no padrão de fluxo em cores e estimar o grau de estenose através da velocidade de fluxo, respectivamente.

Em todos os exames realizados, as medidas das velocidades de fluxo foram realizadas com volume de amostragem (“gate”) menor ou igual a 2 mm e com ângulo Doppler menor ou igual a 60 graus, sendo este sempre alinhado no centro do vaso e paralelo às paredes arteriais, pois neste local encontram-se as camadas de hemácias de maior velocidade. A estimativa do grau de estenose foi realizada com as medidas das velocidades de fluxo em centímetros por segundo (cm/s), obtendo-se valores dos picos sistólicos máximos (VPSM) e diastólicos mínimos (VPDM) nas artérias carótidas comuns, internas e externas. A orientação para o local das medidas de velocidade de fluxo, nos possíveis pontos de estenose, foi a presença do padrão de cores claras ao Doppler colorido, indicativo de velocidades elevadas (Figura 2). Nos casos em que havia placa calcificada localizada na parede anterior do bulbo, fazendo sombra posterior, havia um impedimento na visibilização do local da possível

estenose. Nestes casos, a medida da velocidade de fluxo foi realizada logo após a placa (jato pós-estenótico).

Dependendo do valor da velocidade de fluxo obtida no local da estenose, o índice da velocidade sistólica (IVS) foi utilizado para classificar a faixa do grau de estenose. Este índice consiste na divisão dos valores das velocidades de pico sistólico máximo no local da estenose (geralmente na transição bulbo/artéria carótida interna) e de pico sistólico máximo na artéria carótida comum. O melhor local para realizar esta última medida, na artéria carótida comum, é onde o ângulo Doppler seja inferior ou igual a 60 graus.

Figura 2 – Medida ultrassonográfica do grau de estenose em ACI direita demonstrando estenose acima de 70% (cerca de 80%)

Posteriormente, foi feita a interpretação das imagens fotografadas com a classificação dos graus de estenoses nas artérias carótidas internas, direita e esquerda, de cada paciente, nas classes descritas anteriormente, usando os critérios sumarizados na tabela abaixo (Tabela 2) definidas segundo a experiência pessoal do examinador e do serviço e com base no Consenso da Sociedade de Radiologistas em Ultrassonografia (Grant *et al.*, 2003), levando em conta a necessidade de classificar as estenoses nas mesmas classes encontradas nos demais métodos.

Tabela 2 - Classificação ultrassonográfica dos diferentes graus de estenose

Grau de Estenose	VPSM	VPDM	REL VPS ACI / VPS ACC (IVS)	Modo B
01-29%	< 120 cm/s	< 120 cm/s		Sem placas
30-49%	< 120 cm/s	< 120 cm/s		Com placas
50-69%	> 120 cm/s	< 120 cm/s	IVS < 4	
70-94%	> 120 cm/s	> 120 cm/s	IVS > 4	
95-99% (suboclusão)	< 120 cm/s	< 120 cm/s		Placas + fluxo reduzido na ACI
Oclusão (100%)	0	0	0	

VPSM – Velocidade de pico sistólico máximo

VPDM – Velocidade de pico diastólico mínimo

IVS – Índice de velocidade sistólica, obtido pela divisão da velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna pela velocidade de pico sistólico na artéria carótida comum.

VPS – Velocidade de pico sistólico

ACI – Artéria carótida interna / ACC – Artéria carótida comum

Para se diferenciar as estenoses menores que 30% e entre 30-49% foi utilizada a avaliação através do modo B: quando não haviam placas estenosantes ou só se observava mínimo espessamento intimal, a estenose foi considerada menor que 30%; se eram visualizadas placas que reduziam parcialmente a luz do vaso, sendo

calcificadas ou não, e as VPSM e VPDM não passavam de 120 cm/s, estas carótidas foram classificadas entre 30-49%.

O diagnóstico de estenoses entre 50 e 69% era dado se a VPSM fosse maior que 120 cm/s e a VPDM não ultrapassasse esse valor, além disso, o IVS devia ser sempre menor que 4.

As estenoses entre 70 e 94% eram aquelas que tinham VPSM e VPDM maiores que 120 cm/s; e/ou IVS maior que 4.

Para diagnóstico de suboclusão foi necessária a observação de placa estenosante no modo B que determinasse grande estreitamento do fluxo visível no Doppler colorido (fluxo filiforme) e importante redução das velocidades de fluxo, com VPSM e VPDM na artéria carótida interna, em geral, mais baixas que no interior da artéria carótida comum. Para diagnóstico de oclusão, no modo B foi necessária a observação de placas obstruindo a luz do vaso, não se identificando fluxo interno ao Doppler colorido, nem se conseguindo medir qualquer velocidade de fluxo ao Doppler espectral.

No exame USDC, assim como nos demais métodos, o valor considerado foi aquele que determinou o maior grau de estenose encontrado na artéria em estudo.

Foi feita também a classificação das estenoses utilizando a tabela sugerida no Consenso de radiologistas ultrassonografistas (Grant *et al.*, 2003) (Tabela 3), para melhor avaliação da USDC já que esta tabela é a mais utilizada para classificação de estenose em nosso meio.

Tabela 3 - Classificação ultrassonográfica dos diferentes graus de estenose segundo Grant *et al.* (2003)

Grau de Estenose	VPSM	VPDM	REL VPS ACI / VPS ACC (IVS)	Estimativa da redução do diâmetro (%)*
Normal	< 125 cm/s	< 50 cm/s	< 2	Sem placas
<50%	< 125 cm/s	< 50 cm/s	< 2	< 50
50-69%	125 - 230 cm/s	40 - 100 cm/s	2 - 4	>= 50
>=70%	> 230 cm/s	> 100 cm/s	> 4	>= 50
95-99% (suboclusão)	Alto, baixo ou indetectável	variável	variável	visível
Oclusão (100%)	Indetectável (0)	0	0	Visível, sem lúmen detectável

* Estimativa da percentagem de redução do diâmetro do vaso ocasionada pelas placas vistos nos modos em escala de cinza ou no Doppler colorido.

VPSM – Velocidade de pico sistólico máximo

VPDM – Velocidade de pico diastólico mínimo

IVS – Índice de velocidade sistólica, obtido pela divisão da velocidade de pico sistólico na artéria carótida interna pela velocidade de pico sistólico na artéria carótida comum.

VPS – Velocidade de pico sistólico

ACI – Artéria carótida interna / ACC – Artéria carótida comum

Ao utilizar esta tabela o parâmetro primordial para a avaliação do grau de estenose é a VPSM na ACI associado à presença e ao aspecto da placa visualizada no modo B (escala de cinza). Como parâmetros adicionais se necessário, utiliza-se primariamente o IVS e secundariamente a VPDM.

4.3 - ANGIOGRAFIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (ARM)

4.3.1 - APARELHO

Os exames de ressonância magnética foram realizados num sistema de 1,5 Tesla (T), em dois equipamentos: um GE Horizon LX 9.0 com gradiente de 23 mT/m ou preferencialmente no GE Signa Profile com gradiente de 30 mT/m (General Electric Sistemas Médicos; Milwaukee, WI, EUA), ambos equipados com bobina neurovascular de sinergia (“phased array”) de cabeça e pescoço.

4.3.2 - PROCEDIMENTO

Imediatamente antes dos exames de ressonância magnética, os pacientes foram submetidos a um questionário de rotina da instituição, realizado pelo corpo de enfermagem e médico residente, no qual eram questionados sobre antecedentes alérgicos (medicamentos, alimentos e ao contraste), além de contra-indicações à realização do exame como, por exemplo, presença de próteses metálicas, marcapassos e claustrofobia, que impedissem a realização dos exames. Em seguida os pacientes foram encaminhados para obtenção de acesso venoso em membro superior, sendo então levados para o aparelho de RM em uma maca, posicionados em decúbito dorsal, com a cabeça voltada para dentro do aparelho e com seu eixo mediano paralelo e o mais coincidente possível com o eixo central longitudinal do aparelho. Todos os pacientes foram orientados quanto à rotina de realização do exame.

Foi executada a ARMC das artérias cervicais, desde a transição cérvico-torácica até a base do crânio, num protocolo de rotina do serviço para exame vascular de carótidas cervicais. Depois de adquiridas, as imagens foram pós-processadas em uma estação de trabalho Windows Advantage AW 4.0_05 (GE Medical Systems). Foram gerados angiogramas com rotações laterais usando o algoritmo de projeções de máxima intensidade de sinal (MIP), com projeções a cada 10°, variando entre -90° a +90° e posteriormente, após o processamento, foram obtidos subvolumes, separando cada uma das carótidas. Todas as imagens foram usadas na avaliação.

Para a realização da sequência angiográfica contrastada 3D “fast spoiled gradient recalled” (FSPGR), realizada no plano coronal, foi feita uma sequência sem contraste previamente, usada como máscara, e depois realizada a sequência contrastada, com subtração de uma fase da outra para formar a imagem final. Ao aviso do biomédico (operador do equipamento), o contraste foi injetado manualmente pelo profissional de enfermagem, a uma velocidade constante e rápida. A injeção do contraste se deu sob visualização fluoroscópica em tempo real, técnica “fluoro-triggering”[®] (GE Medical Systems), sendo centrada nos vasos da base, com a sequência sendo disparada assim que ocorresse visualização do meio de contraste nas artérias carótidas comuns. O meio de contraste utilizado foi o Magnevist[®] ([0,5 mmol/mL] gadolínio-DTPA [gadopentetato dimeglumínico], Schering, Berlim, Alemanha), injetado em veia no membro superior por um angiocateter venoso de 22 gauge, de maneira manual em “bolus”, num volume de 20 mL, sendo lavado imediatamente com 20 mL de solução salina (0,9%).

O tempo total de exame incluindo a colocação das bobinas, o posicionamento dos pacientes e a injeção de contraste foi de cerca de 15 minutos para as sequências

angiográficas. Não foi exigido qualquer preparo ou administração de medicação prévia e também não foi orientada a suspensão de qualquer medicação já em uso pelo paciente, nem foi utilizada apneia.

Todos os exames foram submetidos a uma avaliação da qualidade geral, incluindo intensidade de sinal vascular, supressão venosa e presença de artefatos, sendo gravados em CDs e discos ópticos e ainda documentados em películas.

4.3.2.1 – Exame Angiográfico

Imagens angiográficas 3D “fast spoiled gradient recalled” (FSPGR) com gadolínio das artérias cervicais, obtidas no plano coronal, iniciando-se na margem inferior do arco aórtico até a região cervical alta na margem mandibular. Parâmetros: tempo de repetição (TR) = 5,7 ms, tempo de eco (TE) = 1,3 ms, “flip angle” 40°, espessura de corte de 1,4 mm e intervalo de 0 mm (bloco de 52 partições), campo de visão de 30 X 24 cm, matriz 256 x 192 (com reconstrução / ZIP 512), ordenamento “elliptical centric”, número de excitações, frequência transversal, com duração de cerca de 50 segundos (cada sequência: máscara e fase da injeção, com um total de 1 minuto e 40 segundos). Voxel adquirido de 1,17 mm x 1,25 mm x 1,4 mm, após reconstrução: 0,58mm x 0,63 mm x 0,7 mm.

4.3.3 - INTERPRETAÇÃO

As imagens de ressonância magnética foram interpretadas através de consenso entre dois neurorradiologistas (LTL - 10 anos de experiência e CVB – 4

anos de experiência com o método) que não tiveram acesso aos dados dos outros exames, mas tinham conhecimento de exames anteriores caso disponíveis.

Foi feita uma avaliação da qualidade geral das imagens, incluindo intensidade de sinal vascular, supressão venosa e presença de artefatos, tanto respiratórios quanto de susceptibilidade magnética, sendo que cada angiograma, de cada uma das carótidas foi classificada como: excelente (exame com ótima contrastação vascular, sem artefatos ou contaminação venosa); bom para o diagnóstico (exame com boa contrastação vascular, com mínimos artefatos ou contaminação venosa); adequado para o diagnóstico (exame com boa contrastação vascular, com artefatos ou “contaminação” venosa moderada, mas sem prejudicar a avaliação); não diagnóstico (exame em que a avaliação do grau de estenose estava prejudicada ou por baixa contrastação vascular, ou por artefatos ou por contaminação venosa).

O critério de quantificação de estenose usado foi o do estudo NASCET (Fox, 1993; Barnett *et al.*, 1998): $\text{estenose} = [1 - (\text{mínimo lúmen residual} / \text{diâmetro luminal da ACI distal})] \times 100 \%$, tendo sido medido em vários pontos de estenose, em diferentes ângulos, porém só sendo computada a imagem demonstrando o máximo grau de estenose, obtida com magnificação da imagem e com a medida realizada por um “caliper” do computador nas reformatações multiplanares (MPR) utilizando-se o algoritmo MIP, com espessura variável desde que demonstrasse claramente o vaso objeto da análise (Figura 3). A medida da estenose foi realizada sempre tentando incluir toda a espessura do sinal vascular, mesmo aquele mais tênue na interface entre o vaso e os tecidos adjacentes. A medida distal foi feita na porção em que a carótida interna voltasse a ter seu diâmetro normal após a área de estenose.

Figura 3 – Exemplificação da medida do grau de estenose da ACI direita pela ressonância magnética, determinada como >70% (exatamente 75%)

Os diferentes graus de estenose foram categorizados em uma das seis classes descritas anteriormente para efeito de comparação dos métodos.

A oclusão foi definida como uma ausência completa de fluxo, sem nenhum sinal de fluxo na ACI distal ao local da oclusão, nem com fluxo mínimo ou irregular (em “filete” ou “cordão”), ou seja, como uma obstrução completa, sem nenhum sinal a montante (Figura 4).

A suboclusão foi classificada quando a medida obtida usando a fórmula NASCET na ACI demonstrasse estenoses de 95 a 99%. Foram consideradas também como suboclusão recebendo valor de estenose de 97% aqueles vasos onde ocorrem pequenas áreas com falha de sinal/descontinuidade de fluxo (espaços de “flow void”

ou “flow gap”) e o vaso distal visualizado é muito fino e irregular (em geral, menor que a artéria carótida externa), ou naqueles casos em que não ocorre falha/descontinuidade do fluxo evidente mas o fluxo distal é muito fino e irregular, em geral menor que a artéria carótida externa (alguns autores consideram esta última definição como uma oclusão com revascularização distal por proeminência da “vasa vasorum”, mas esta é uma discussão semântica, sendo importante apenas o fato de que com esse diagnóstico é possível tentar a revascularização do vaso através da angioplastia com “stent”, por exemplo) (Figura 5). Ressaltando que nestes casos foram considerados como “flow void” ou “flow gap” a ausência ou interrupção do fluxo por uma extensão mínima de 1 mm, com sinal de fluxo à montante.

É importante esclarecer que naqueles pacientes em que na ACI ocorreu pequena área com falha de sinal/descontinuidade de fluxo (espaços de “flow void” ou “flow gap”) e o vaso distal visualizado era de espessura regular ou preservada (em geral igual ou maior que a da artéria carótida externa) foram classificados como estenose de 80%, sendo inseridos na classe de 70 – 94% (Figura 6).

Figura 4 – ARMC demonstrando artéria carótida interna direita com oclusão completa (seta vermelha), observando-se a artéria carótida externa (ACE) pérvia e normal (seta azul)

Figura 5 – Artéria carótida interna direita visualizada pela ARMC, demonstrando suboclusão caracterizada por mínimo fluxo fino e irregular distal, sem áreas de descontinuidade da coluna de fluxo (“flow void”) evidente

Figura 6 – ARMC demonstrando a artéria carótida interna esquerda (seta vermelha) com estenose de 70% a 94%, caracterizada por pequena área de ausência de fluxo (“flow void”) mas com restante do vaso distal de calibre “preservado”, semelhante a da artéria carótida externa

4.4 - ARTERIOGRAFIA POR SUBTRAÇÃO DIGITAL (ASD)

4.4.1 - APARELHO

A ASD foi realizada numa unidade angiográfica Integris Allura 15 (Philips Medical Systems, Best, Holanda), sempre pela mesma equipe de radiologia intervencionista.

4.4.2 - PROCEDIMENTO

Os pacientes eram recebidos na unidade de angiografia, trocavam de roupa, respondiam questionários padrão do setor contendo perguntas sobre jejum, alergias prévias, função renal e possíveis contra-indicações ao exame, além de assinarem um consentimento esclarecido, alguns recebendo um sedativo em baixa dose. No momento do exame, os pacientes eram deitados sobre a mesa de raios-x, sendo realizada assepsia na região inguinal, colocados campos estéreis e realizada anestesia local. O acesso foi obtido pela artéria femoral comum, usando a técnica de Seldinger, com instalação de introdutor valvulado, que permite a passagem e troca de cateteres. O arco aórtico foi estudado por um cateter tipo “pigtail”, posicionado na aorta ascendente, com injeção de 35 ml de contraste iodado não-iônico (Optiray® [320 mg de iodo por mililitro] Schering, Berlim, Alemanha) intra-arterialmente por bomba de infusão Angiomat Illumena (Liebel-Flarsheim, Mallinckrodt Company, Chicago, EUA). Foram obtidas radiografias digitais em subtração na posição oblíqua anterior esquerda. As artérias carótidas e subclávias foram então estudadas seletivamente com um cateter curvo Simmons 2 5F, que foi guiado da artéria femoral comum para a

aorta ascendente até os seus ramos. Duas projeções com visualização da bifurcação dissociada foram obtidas (perfil mais ipsilateral oblíqua e oblíqua ou pósterio-anterior) em cada bifurcação carotídea. Nos casos em que houve sobreposição de vasos nas incidências habituais, uma terceira incidência foi realizada. Para cada projeção, foi utilizado 8 mL do mesmo agente de contraste iodado não iônico, numa taxa de infusão de 6 mL/s. Após a cateterização descrita as artérias subclávias foram estudadas em incidências ântero-posteriores e laterais, com um campo de visão de 15 cm. Angiogramas cerebrais também foram realizados mas não foram avaliados neste estudo, e adicionalmente um exame angiográfico rotacional foi realizado nas artérias carótidas internas (ACI). Durante todo o procedimento os cateteres foram meticulosamente lavados, de maneira intermitente e manual, com solução salina heparinizada (2.500 UI de heparina para 500 mL de solução fisiológica a 0,9%).

A técnica de angiografia rotacional na unidade de raios-X foi feita após a realização da sequência 2D convencional, na mesma sessão, começando a fonte de raios-x (arco em C) numa posição lateral à cabeça do paciente, fazendo, ao disparar a sequência, uma rotação (giro) de 210° em 4 segundos (velocidade de cerca de 50°/s) em volta da bifurcação carotídea, para adquirir 120 projeções, utilizando matriz digital de intensificação de 1024 X 1024. Na maioria dos pacientes, um “delay” de 30 segundos e uma taxa de infusão de 3 mL/s foi usada, com um total de 18 mL de contraste em cada injeção. Uma angiografia rotacional foi considerada de qualidade diagnóstica quando o material de contraste preencheu a ACI com densidade suficiente para permitir medidas confiáveis do diâmetro da ACI distal e no mínimo lúmen residual a ser avaliado. As imagens rotacionais foram enviadas para uma estação de trabalho Allura 3D-RA (Philips Medical Systems, Best, Holanda, release

3) onde as reconstruções 3D são feitas automaticamente, subtraindo-se as estruturas ósseas adjacentes e demonstrando apenas as estruturas vasculares. As imagens foram avaliadas em diferentes planos e angulações, com o objetivo de se identificar o maior grau de estenose.

No fim do procedimento, a hemostasia era feita por um dos médicos da equipe através da compressão manual no local da punção por aproximadamente 10 minutos, sendo o tempo de procedimento de aproximadamente de 45 minutos, desde a colocação do paciente na mesa ao início da compressão sobre o acesso vascular ou arterial, e o volume total de contraste usado foi em média de 180 mL. Os pacientes eram então encaminhados a uma sala de recuperação, onde recebiam alimentação, mas permaneciam acamados e em repouso. Ficavam sob cuidados por um período aproximado de 4 horas, onde eram feitas observações hemodinâmicas e neurológicas, tendo alta em seguida, se não houvesse intercorrências, recebendo orientações para o controle domiciliar.

Todos os exames foram submetidos e aprovados numa avaliação da qualidade geral, avaliando-se a contrastação vascular, não contaminação venosa e presença de artefatos, sendo documentados em películas, gravados no console do aparelho e na estação de trabalho, e posteriormente em CDs quando disponíveis.

Nos exames incluídos, nenhum dos pacientes apresentou reação adversa ou alergia ao meio de contraste, nem apresentaram lesões neurológicas após a arteriografia.

4.4.3 - INTERPRETAÇÃO

As imagens da arteriografia por subtração digital foram interpretadas através de consenso entre dois neurorradiologistas (PPJ - 12 anos de experiência e CVB – 2 anos de experiência no método) que não tiveram acesso aos dados dos outros exames do estudo, mas tinham conhecimento de exames anteriores quando disponíveis.

Foi feita uma avaliação da qualidade geral das imagens, incluindo a opacificação vascular e a presença de artefatos respiratórios e de movimentação, tanto na ASD 2D quanto na ASD 3D, sendo os exames divididos em diagnósticos e não-diagnósticos.

Todas as imagens obtidas foram utilizadas para o diagnóstico, mas para a sequência convencional (2D) o valor considerado foi aquele medido através do “caliper” submilimétrico do console do aparelho como a maior estenose em uma das duas incidências obtidas (Figura 7). Para a sequência rotacional (3D) a avaliação foi feita na estação de trabalho com reconstrução das imagens fonte em “volume rendering” (VR), “surface shaded display” (SSD) e reformatações multiplanares (MPR). Estes volumes foram extensamente avaliados, sendo feitas várias medidas em diferentes angulações e rotações com o “caliper” do aparelho, a medida que determinasse o maior grau de estenose foi a considerada, sendo usado este valor no estudo (Figura 8).

O critério de quantificação de estenose usado foi o do NASCET (Fox, 1993; Barnett *et al.*, 1998): $\text{estenose} = [1 - (\text{mínimo lúmen residual} / \text{diâmetro luminal da ACI distal})] \times 100 \%$. A medida da estenose foi realizada sempre tentando incluir toda a espessura do sinal vascular, mesmo aquele mais tênue na interface entre o

vaso e os tecidos adjacentes. A medida distal foi feita na porção em que a carótida interna voltasse a ter seu diâmetro normal após a área de estenose.

Os diferentes graus de estenose foram medidos de maneira semelhante à ARMC, inclusive para a definição de suboclusão e oclusão (Figuras 9 e 10), sendo os resultados categorizados segundo as classes pré-determinadas.

Figura 7 – Exemplificação de medida da estenose da ACI esquerda, no modo 2D pela ASD, determinada como maior que 70% (exatamente 71%)

Figura 8 – Exemplificação da medida da estenose da ACIE, no modo SSD da ASD, demonstrando estenose maior que 70% (seta) (exatamente 92%)

Figura 9 – Suboclusão da ACIE (seta), visualizada no modo SSD da ASD, caracterizada por áreas de ausência de fluxo (áreas de subtração / ausência de opacificação), com fluxo distal fino e levemente irregular (espessura menor que a da artéria carótida externa)

Figura 10 – Suboclusão da ACIE, no modo 2D da ASD (seta) caracterizada por importante afilamento e irregularidade do fluxo, sem áreas aparentes de descontinuidade de opacificação

4.5 - COMPARAÇÕES REALIZADAS

A análise dos resultados foi feita realizando as seguintes comparações: USDC x ASD 2D, ARMC x ASD 2D, USDC x ASD 3D, ARMC x ASD 3D e ASD 2D x ASD 3D, sendo comparadas as estenoses obtidas em cada uma das ACI, por cada um dos métodos (Figuras 11 e 12). Uma comparação considerando somente aquelas ACI em que os resultados dos exames não invasivos (USDC e ARMC) foram concordantes também foi realizada, sendo então os resultados conjuntos comparados com a ASD 2D e com ASD 3D [(USDC + ARMC) x ASD 2D, (USDC + ARMC) x ASD 3D].

Figura 11 – ACI direita com uma estenose >70%, demonstrando uma comparação entre os quatro métodos estudados: (A) USDC (B) ARMC (C) ASD 2D e (D) ASD 3D no modo SSD

Figura 12 – ACI esquerda com uma estenose >70%, demonstrando uma comparação entre os quatro métodos estudados: (A) USDC (B) ARMC (C) ASD 2D e (D) ASD 3D no modo VR

4.6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva utilizada para avaliação da idade dos pacientes e intervalo médio entre os exames foi feita através da observação dos valores mínimo e máximo, pelo cálculo de médias com desvio-padrão e medianas. Foram utilizados também testes simples para cálculos de porcentagens da amostra.

Na análise comparativa, as medidas utilizadas para a análise estatística foram as diferentes classes de estenose obtidas pelos métodos. Estas foram comparadas inicialmente com a ASD 2D, utilizada na literatura de maneira geral como “padrão ouro”, e em seguida foi feita uma segunda análise estatística utilizando a medida da arteriografia por subtração digital rotacional (3D) (ASD 3D) como se esta fosse o padrão ouro, conforme artigo da literatura (Anzalone *et al.*, 2005).

Na análise estatística as artérias carótidas internas do lado esquerdo e direito foram consideradas separadamente, de maneira independente.

Para verificarmos se havia concordância entre as classes (categorias) de estenose medidas pelos diferentes testes (USDC, ARMC e ASD 3D), em relação à ASD 2D, foi utilizado o coeficiente de concordância de Kappa (k) (Koran, 1975a,b). Os valores de Kappa variam de 0 a 1, onde 0 significa que não há concordância e 1 significa concordância perfeita, sendo que: $Kappa < 0,45$, temos baixo grau de concordância; $0,45 < kappa < 0,75$, temos bom grau de concordância; $kappa > 0,75$, temos ótima concordância entre os diferentes métodos (Rosner, 1986). Da mesma forma, para verificarmos se havia concordância entre as classes (categorias) de estenose medidas pelos diferentes testes (USDC, ARMC e ASD 2D), em relação à

ASD 3D, também foi utilizado o coeficiente de concordância de Kappa (k), com os mesmos valores de referência descritos anteriormente.

Foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson (r) correspondendo aos dados numéricos de estenose, quantificando a associação entre cada teste e o padrão-ouro (ASD 2D e depois ASD 3D). Para valores de $r < 0,45$, temos baixo grau de correlação; $0,45 < r < 0,75$, temos bom grau de correlação; $r > 0,75$, temos ótima correlação entre os diferentes métodos. Como os valores das estenoses obtidas pela ultra-sonografia Doppler colorida não são números exatos (e sim classes de estenose), para se medir o coeficiente de correlação de Pearson neste caso foi atribuído para as avaliações o valor médio arredondado de cada classe, como discutido no parágrafo anterior.

Foi calculado também o coeficiente de correlação intraclass (I) correspondendo aos dados numéricos de estenose, quantificando a concordância entre cada teste e o padrão-ouro (ASD 2D e depois ASD 3D). Para valores de $I < 0,45$, temos baixo grau de concordância; $0,45 < I < 0,75$, temos bom grau de concordância; $I > 0,75$, temos alta concordância entre os diferentes métodos. Como os valores das estenoses obtidas pela ultra-sonografia Doppler colorida não são números exatos (e sim classes de estenose), para se medir o coeficiente de correlação intraclass neste caso foi atribuído para as avaliações o valor médio arredondado de cada classe, da mesma maneira descrita acima, dessa forma uma estenose na classe 1 (menor que 30%) recebeu um valor de estenose de 15%, uma estenose na classe 2 (30-49%) recebeu um valor de estenose de 40%, uma estenose na classe 3 (50-69%) recebeu um valor de estenose de 60%, uma estenose na classe 4 (70-94%) recebeu

um valor de estenose de 82%, uma estenose na classe 5 (95-99%) recebeu um valor de estenose de 97% e uma estenose na classe 6 (100%) recebeu um valor de 100%.

Para testar se um método atribuía em média um escore maior que outro método utilizou-se o teste t-pareado.

Para testar se a concordância entre “dois métodos” era maior que quaisquer outros “dois”, utilizou-se o teste não-paramétrico de Friedman para amostras dependentes, sobre as diferenças dos escores atribuídos por cada método.

Os resultados dos exames foram analisados descritivamente utilizando gráficos de dispersão. Estes gráficos mostram a dispersão de valores sobre uma dada linha de correlação, comparando os valores obtidos em cada teste diagnóstico. No caso de concordância perfeita, esta reta terá inclinação de 45 graus e passará pela origem, e os pontos se localizarão todos sobre esta reta. Desta forma, estudou-se a tendência dos diferentes exames em subestimar ou superestimar o diâmetro da estenose da ACI, se comparados à ASD 2D e à ASD 3D.

Foi utilizada a análise sugerida por Bland-Altman de maneira a facilitar a compreensão das associações entre as medidas de acordo com o grau de estenose (Bland, Altman, 1986). Essa análise permite avaliar se a concordância acontece de maneira mais evidente em taxas de estenose maiores ou menores ou em determinada faixa através de um gráfico.

Os cálculos das medidas de sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo foram realizados através da construção de múltiplas tabelas 2x2, adotando-se como pontos de corte as classes de estenose obtidas em

cada método, correlacionando-as com os resultados obtidos pela ASD 2D inicialmente e depois com a ASD 3D, considerados referência (“padrão ouro”).

Todas as análises foram realizadas no software Minitab® para Windows na versão 14.0 (Minitab inc., Pennsylvania, EUA). Para todos os testes utilizados foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5- Resultados

5.1 – RESULTADOS GERAIS

Os critérios de inclusão no estudo foram preenchidos por 92 pacientes dos quais 43 foram excluídos pelos seguintes motivos: 22 pacientes não realizaram os três exames diagnósticos propostos (6 pacientes não realizaram nenhum dos exames propostos por falta de seguimento/acompanhamento; 3 pacientes realizaram intervenção de urgência (cirurgia ou colocação de “stent”) por AVC, antes da realização dos outros exames; 3 pacientes realizaram só a USDC, 2 pacientes realizaram só a ASD 2D, 5 pacientes realizaram somente a ARMC, 2 pacientes foram contra-indicados para realização da arteriografia em virtude de alteração na função renal detectada através da dosagem sérica de uréia e creatinina; 1 não realizou a ARMC por ser claustrofóbico); 5 pacientes não realizaram a aquisição rotacional da ASD, 12 pacientes que realizaram a aquisição rotacional da ASD, mas nos quais não foi feita a medida manual com “caliper” do maior local de estenose; 4 pacientes que não realizaram a avaliação da ARMC utilizando as imagens fonte na estação de trabalho.

Na avaliação da qualidade geral das imagens dos exames de ARMC todos os exames avaliados foram simétricos, ou seja, quando a carótida interna direita de um paciente foi considerada excelente para o diagnóstico, o lado contralateral (esquerdo) deste mesmo paciente também teve a mesma classificação. De todos os exames de ARMC realizados (49 pacientes, com 98 ACI avaliadas), 58 foram considerados excelentes (59,2%), 32 foram considerados bons para o diagnóstico (32,6%) e 8

foram considerados adequados para o diagnóstico (8,2%), sendo que nenhum deles foi considerado não diagnóstico (Gráfico 1). Todos os exames enquadraram-se nas três primeiras classes, desta forma, todas as 98 ACI foram incluídas na avaliação.

Todos os exames de ASD (2D e 3D) e USD realizados foram considerados de boa qualidade diagnóstica, por isso foram todos incluídos, porém é importante ressaltar que na ASD 3D de um dos pacientes, para a avaliação da ACID, houve problemas de conexão entre o console do aparelho de angiografia e a estação de trabalho, não sendo possível a transmissão dos dados, com isto a avaliação 3D de uma das carótidas deste paciente não foi realizada, totalizando 97 artérias carótidas internas avaliadas por este método.

Não houve casos de alergia ou reação adversa associados à injeção do contraste endovenoso (iodado ou gadolínio) e apenas uma única intercorrência ocorreu: durante a realização da ASD um dos pacientes que apresentava uma estenose maior que 70% na ACIE, evoluiu para obstrução desta carótida. A obstrução foi prontamente revertida com colocação de “stent” nesta artéria, tendo o paciente evoluído bem sem qualquer sequela neurológica. Este paciente não foi incluído na casuística, pois não foi feita a sequência rotacional da ASD.

Desta forma conseguimos um grupo de 49 pacientes (Anexo B) com idades que variaram de 39 a 83 anos (média de 64,67 anos, desvio padrão de $\pm 9,68$, mediana de 66 anos), resultando em 98 carótidas para estudo, a não ser para o grupo da ACID na ASD 3D, que contou com 97 carótidas. Dos 49, 25 (51%) eram homens e 24 (49%) eram mulheres, com média de 63,2 anos para o sexo masculino e 66,3 anos para o sexo feminino. O tempo de intervalo médio entre a realização do

primeiro ao último exame foi de 8 ± 5 dias (média $\pm$ desvio-padrão, variando entre 0 e 27 dias).

Gráfico 1 - Resumo da avaliação da qualidade geral dos exames de ARMC, nas 98 artérias carótidas internas estudadas

O tempo de realização dos exames foi de maneira geral próximos para o USDC (20 minutos) e ARMC (15 minutos), e um pouco mais demorada para a ASD (45 minutos). É importante ressaltar porém que este tempo de realização da ARMC somente inclui o tempo da fase angiográfica, sem levar em conta o tempo de outras sequências diagnósticas, e que no tempo descrito para a ASD foram feitas as sequências ASD 2D e ASD 3D, e que se estas fossem feitas independentemente estimamos um tempo de cerca de 25-30 minutos para a realização de cada um deles.

O tempo de interpretação dos exames também não variou muito, sendo mais rápida a interpretação do USDC que demorou cerca de 6 minutos (tempo gasto para identificar as características da imagem e correlacionar com as tabelas). A interpretação da ARMC levou cerca de 12 minutos para cada paciente, incluindo o

tempo gasto nas reconstruções. O tempo de avaliação da ASD foi de cerca de 6 minutos para a sequência 2D e de mais 8 minutos para a sequência 3D, nesta última também incluindo o tempo das reconstruções.

A distribuição das estenoses, suboclusões e oclusões nas diferentes classes encontradas através dos diferentes métodos diagnósticos nas 98 artérias carótidas internas estudadas estão listadas na Tabela 4, com todos os resultados localizados no Anexo C.

Tabela 4 - Resumo da distribuição das classes de estenoses encontradas nos diferentes métodos diagnósticos nas 98 artérias carótidas internas estudadas

Classe	Grau de estenose da ACI	USDC	ARMC	ASD 2D	ASD 3D
I	< 30% (estenose não significativa)	33 (33,7%)	42 (42,8%)	42 (42,8%)	41 (42,3%)
II	30 - 49% (estenose leve)	9 (9,2%)	13(13,3%)	12 (12,2%)	12 (12,4%)
III	50 - 69% (estenose moderada)	19 (19,4%)	17 (17,3%)	15 (15,3%)	15 (15,5%)
IV	70 - 94% (estenose severa)	20 (20,4%)	8 (8,2%)	7 (11,2%)	11 (11,3%)
V	95 - 99% (suboclusão)	3,1 (3%)	5 (5,1%)	5 (5,1%)	5 (5,1%)
VI	100% (oclusão)	14(14,3%)	13 (13,3%)	13 (13,3%)	13(13,4%)
Total:		98	98	98	97

USDC - Ultrassonografia com Doppler colorido.

ARMC - Angiografia por ressonância magnética contrastada.

ASD 2D - Arteriografia por subtração digital bidimensional.

ASD 3D - Arteriografia por subtração digital tridimensional.

Considerando como estenose significativa aquelas das classes III a VI (maiores ou iguais a 50%) e tendo como referência apenas a ASD 2D, dos quarenta e nove pacientes, 13 (26,5%) não tinham estenoses significantes, 28 (57,1%) tinham

estenose significativa unilateral (13 na ACI direita e 15 na ACI esquerda), e 8 (16,4%) apresentaram estenose significativa bilateralmente. Na amostra observaram-se cinco suboclusões (sendo 3 na ACI direita e 2 na ACI esquerda) e treze oclusões de ACI, sendo 6 somente à direita, 3 somente à esquerda, e em dois pacientes a oclusão era bilateral (4 carótidas).

De maneira geral vamos descrever alguns dados estatísticos, que vão ser melhor detalhados nas seções adiante onde se separa cada comparação individualmente.

A análise estatística obtida pelo teste Kappa demonstrou que todos os métodos utilizados são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), variando entre um bom grau de concordância (sendo o menor 0,589) e um ótimo grau de concordância (0,766).

Os resultados obtidos pelo coeficiente de correlação de Pearson também não demonstraram diferenças estatísticas entre os testes, demonstrando excelente correlação entre eles ($p < 0,001$), variando de 0,91 a 0,96.

Os resultados obtidos pelo coeficiente de correlação intraclassa evidenciaram que há uma forte concordância entre os resultados dos testes ($p < 0,001$), variando de 0,91 a 0,96.

O teste t-pareado demonstrou que a ASD 2D teve leve tendência a ter valores mais altos de estenose que a ARMC.

De acordo com o teste de Friedman que teve um p valor de 0,166, verifica-se que não há evidências de que a concordância existente entre dois testes (exemplo

ASD 2D x ASD 3D) seja maior que a concordância entre quaisquer outros dois testes realizados (como por exemplo USDC x ASD 2D ou ARMC x ASD 2D).

Pela análise de Bland-Altman verificou-se que os métodos não possuem uma concordância satisfatória com o método USDC em ambos os lados, direito e esquerdo, pois existe uma relação determinística entre a média e a diferença dos valores medidos em cada paciente, no entanto, os pares formados pelos métodos ASD 2D, ASD 3D e ARMC parecem concordar entre si. Em todas as comparações realizadas os resultados tenderam a variar menos nas faixas de maior estenose, principalmente próximas a 70%.

Na tabela 5 observa-se o resumo das medidas quantitativas obtidas pelas diferentes comparações realizadas.

Tabela 5 - Resumo dos resultados das medidas estatísticas de concordância e correlação e das medidas quantitativas obtidas nas diferentes comparações realizadas (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia para estenoses >70%)

	USDC x ASD 2D	ARMC x ASD 2D	(USDC+ARMC) x ASD 2D	USDC x ASD 3D	ARMC x ASD 3D	(USDC+ARMC) x ASD 3D	ASD 2D x ASD 3D
Coeficiente de correlação de Pearson *	0,924	0,9525	NA	0,9135	0,9415	NA	0,9635
Coeficiente de correlação Intraclass *	0,9203	0,9512	NA	0,9050	0,9408	NA	0,9619
Coeficiente de concordância de Kappa (IC 95%) *	0,589 (0,43; 0,75)	0,725 (0,58; 0,87)	NA	0,652 (0,50; 0,80)	0,766 (0,63; 0,90)	NA	0,737 (0,59; 0,88)
Sensibilidade	75,7%	88,4%	86,9%	80,5%	100,0%	100,0%	89,3%
Especificidade	98,3%	91,7%	97,6%	100,0%	95,7%	100,0%	94,2%
Valor Preditivo Positivo	96,6%	79,3%	95,2%	100,0%	89,6%	100,0%	86,2%
Valor Preditivo Negativo	86,9%	95,6%	93,1%	89,7%	100,0%	100,0%	95,6%
Acurácia	89,8%	90,8%	93,8%	92,8%	96,9%	100,0%	92,8%

Nota:

ARMC: angiografia por ressonância magnética contrastada; ASD 2D: Arteriografia por subtração digital bidimensional; ASD 3D: arteriografia por subtração digital rotacional; (USDC + ARMC)=resultados em que os dois métodos foram concordantes; NA: não aplicável; IC: intervalo de confiança; USDC: ultra-sonografia Doppler colorida. * p-valor <0,001, os valores descritos representam a média dos valores da comparação obtida dos lados direito e esquerdo. Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia foram calculados através da comparação dos resultados obtidos por cada um dos testes com a ASD 2D ou ASD 3D, considerados os melhores exames, sendo por isso utilizados como referência para a avaliação do teste em estudo. Sempre o teste descrito em segundo na comparação (ASD 2D ou ASD 3D) é que foi considerado o padrão de referência para o cálculo.

5.2 - COMPARAÇÃO USDC x ASD 2D

A análise estatística obtida pelo teste Kappa demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando bom grau de concordância ($k = 0,59$; IC 95%: 0,43; 0,75).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação de Pearson demonstrou que os dois métodos são estatisticamente correlacionados ($p < 0,001$), apresentando ótimo grau de correlação ($r = 0,92$).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação intraclass demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando alta concordância ($I = 0,92$).

No gráfico 2 os maiores valores de estenose medidos na ACI pela USDC são comparados com as medidas obtidas pela ASD 2D. No gráfico 3 análise de Bland-Altman para os maiores valores de estenose medidos na ACI pela USDC e ASD 2D.

Gráfico 2 - Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na USDC em comparação com a obtida na ASD 2D, no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando uma leve tendência a um maior número de pontos acima da linha de igualdade, indicando que o USDC tendeu a superestimar a lesão quando comparado com a ASD 2D

ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional, USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido

Gráfico 3 - Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na USDC e na ASD 2D versus a média das medidas, no lado direito (A) e no lado esquerdo (B), demonstrando que variaram relativamente e que a maioria das medidas (pontos) não possuem concordância muito satisfatória

ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional, USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido

As estenoses medidas pela USDC e ASD 2D foram concordantes em 68,4 % dos casos (tabela 6). A USDC superestimou 27 casos (27,6%), sendo que foram incorretamente classificadas 2 estenoses de 30-49% e 7 de 50-69% como maiores que 70%. O método subestimou 4 casos (4%), sendo uma estenose maior que 70% classificada como 50-69%. Para diagnóstico de estenose maior / igual a 70% os valores médios de sensibilidade e especificidade da USDC em relação à ASD 2D foram de 76% e 98% respectivamente (Tabela 5).

Tabela 6 - Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido nas artérias carótidas internas pelo USDC e ASD 2D

	USDC						Total
	< 30 %	30 - 49%	50- 69%	70 - 95%	95 - 99%	100%	
ASD 2 D	< 30 %	31	7	4			42
	30 - 49%	2	2	6	2		12
	50- 69%			8	7		15
	70 - 95%			1	10		11
	95 - 99%				1	3	5
	100%					13	13
Total	33	9	19	20	3	14	98

ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional, USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido

A USDC diagnosticou corretamente todas as 13 oclusões encontradas na ASD 2D. Nos casos de suboclusão o USDC deu o diagnóstico corretamente em 3 casos, subestimou um caso como uma estenose de 70-94% e hiperestimou outro como uma oclusão.

Não houve diferenças significativas ao se calcular a especificidade e valor preditivo positivo utilizando as duas diferentes tabelas de classificação do USDC (Tabelas 2 e 3).

5.3 - COMPARAÇÃO ARMC x ASD 2D

A análise estatística obtida pelo teste Kappa demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando bom grau de concordância ($k = 0,72$; IC 95%: 0,58; 0,87).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação de Pearson demonstrou que os dois métodos são estatisticamente correlacionados ($p < 0,001$), apresentando ótimo grau de correlação ($r = 0,95$).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação intraclass demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando alta concordância ($I = 0,95$).

No gráfico 4 os maiores valores de estenose medidos na ACI pela ARMC são comparados com as medidas obtidas pela ASD 2D. No gráfico 5 análise de Bland-Altman para os maiores valores de estenose medidos na ACI pela ARMC e ASD 2D.

Gráfico 4 - Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na ARMC versus a obtida na ASD 2D no lado direito (**A**) e no lado esquerdo (**B**), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) encontram-se próximas a linha de igualdade, indicando que a ARMC e a ASD 2D obtiveram estimativas semelhantes do grau de estenose

ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional, ARMC= angiorressonância magnética contrastada

Gráfico 5 - Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na ARMC e na ASD 2D versus a média das medidas, no lado direito (**A**) e no lado esquerdo (**B**), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) se mantêm entre as barras pontilhadas demonstrando uma concordância satisfatória entre os métodos

ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional, ARMC= angiorressonância magnética contrastada

As estenoses medidas foram concordantes em 79,6% dos casos (tabela 7). A ARMC superestimou 8 casos (8,2%), sendo 3 casos de estenoses de 50-69% classificadas como 70-94%. Este método subestimou 12 casos (12,2%), sendo de importância clínica as 6 estenoses de 70-94% classificadas como 50-69%. Para diagnóstico de estenose maior / igual a 70% os valores médios de sensibilidade e especificidade da ARMC em relação à ASD 2D, foram de 88,4% e 91,7%, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 7 - Tabela comparativa do grau de estenose máximo das artérias carótidas internas obtido pela ARMC e ASD 2D

	ARMC						Total
	< 30 %	30 - 49%	50- 69%	70 - 94%	95 - 99%	100%	
ASD 2 D	< 30 %	39	3				42
	30 - 49%	3	7	2			12
	50 - 69%		3	9	3		15
	70 - 94%			6	5		11
	95 - 99%					5	5
	100%						13
Total	42	13	17	8	5	13	98

ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional, ARMC= angioressonância magnética contrastada

ARMC diagnosticou corretamente todas as 13 oclusões e todas 5 suboclusões encontradas na ASD 2D.

5.4 - COMPARAÇÃO USDC x ASD 3D

A análise estatística obtida pelo teste Kappa demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando bom grau de concordância ($k = 0,65$; IC 95%: 0,50; 0,80).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação de Pearson demonstrou que os dois métodos são estatisticamente correlacionados ($p < 0,001$), apresentando ótimo grau de correlação ($r = 0,91$).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação intraclass demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando alta concordância ($I = 0,90$).

No gráfico 6 os maiores valores de estenose medidos na ACI pela USDC são comparados com as medidas obtidas pela ASD 3D. No gráfico 7 análise de Bland-Altman para os maiores valores de estenose medidos na ACI pela USDC e ASD 3D.

Gráfico 6 - Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na USDC em comparação com a obtida na ASD 3D no lado direito (**A**) e no lado esquerdo (**B**), demonstrando uma leve tendência a um maior número de medidas (pontos) acima da linha de igualdade, indicando que o USDC tendeu a superestimar a lesão quando comparada com a ASD 3D

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido

Gráfico 7 - Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na USDC e na ASD 3D versus a média das medidas, no lado direito (**A**) e no lado esquerdo (**B**), demonstrando que variaram relativamente e que a maioria das medidas (pontos) não possuem concordância muito satisfatória

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido

As estenoses medidas foram concordantes em 73,2% dos casos (tabela 8). O USDC superestimou 24 casos (24,7%), sendo 1 estenose de 30-49% e 6 estenoses de 50-69% classificadas como estenoses de 70-94%. O método subestimou 2 casos (2,1%), sendo uma suboclusão classificada como estenose de 70-94% e uma estenose de 30-49% classificada como menor que 30%. Para diagnóstico de estenose maior / igual a 70% os valores médios de sensibilidade e especificidade da USDC em relação à ASD 3D foram de 80,5% e 100%, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 8 - Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido nas artérias carótidas internas pelo USDC e ASD 3D

	USDC						Total
	< 30 %	30 - 49%	50- 69%	70 - 94%	95 - 99%	100%	
ASD 3 D	< 30 %	32	6	3			41
	30 - 49%	1	3	7	1		12
	50 - 69%			9	6		15
	70 - 94%				11		11
	95 - 99%				1	3	5
	100%					13	13
Total	33	9	19	19	3	14	97

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido

A USDC diagnosticou corretamente todas as 13 oclusões encontradas na ASD 3D. Nos casos de suboclusão a USDC deu o diagnóstico corretamente em 3 casos, hiperestimou um caso como uma oclusão e conforme já descrito subestimou um caso como uma estenose de 70-94%.

Não houve diferenças significativas ao se calcular a especificidade e valor preditivo positivo utilizando as duas diferentes tabelas de classificação do USDC (Tabelas 2 e 3).

5.5 - COMPARAÇÃO ARMC x ASD 3D

A análise estatística obtida pelo teste Kappa demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando ótimo grau de concordância ($k = 0,77$; IC 95%: 0,63; 0,90).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação de Pearson demonstrou que os dois métodos são estatisticamente correlacionados ($p < 0,001$), apresentando ótimo grau de correlação ($r = 0,94$).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação intraclass demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando alta concordância ($I = 0,94$).

No gráfico 8 os maiores valores de estenose medidos na ACI pela ARMC são comparados às medidas obtidas pela ASD 3D. No gráfico 9 análise de Bland-Altman para os maiores valores de estenose medidos na ACI pela ARMC e ASD 3D.

Gráfico 8 - Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na ARMC versus a obtida na ASD 3D no lado direito (**A**) e no lado esquerdo (**B**), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) encontram-se próximas a linha de igualdade, ou levemente abaixo, indicando que a ARMC e a ASD 3D obtiveram estimativas semelhantes do grau de estenose, e quando foram diferentes a ARMC teve leve tendência a subestimar as lesões

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, ARMC= angioressonância magnética contrastada

Gráfico 9 - Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na ARMC e na ASD 2D versus a média das medidas, no lado direito (**A**) e no lado esquerdo (**B**), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) se mantêm entre as barras pontilhadas demonstrando uma concordância satisfatória entre os métodos

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, ARMC= angioressonância magnética contrastada

As estenoses medidas foram concordantes em 82,5% dos casos (tabela 9). A ARMC superestimou 6 casos (6,2%), sendo 2 estenoses menores que 30% classificadas como 30-49% e 4 estenoses de 30-49% classificadas como 50-69%. O método subestimou 11 (11,3%), sendo 3 casos de estenoses maiores de 70% classificadas como de 50-69%. Para diagnóstico de estenose maior / igual a 70% os valores médios de sensibilidade e especificidade da ARMC em relação à ASD 3D, foram de 100% e 96%, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 9 - Tabela comparativa do grau de estenose máximo das artérias carótidas internas obtido pela ARMC e ASD 3D

	ARMC						Total
	< 30 %	30 - 49%	50- 69%	70 - 95%	95 - 99%	100%	
ASD 3 D	< 30 %	39	2				41
	30 - 49%	2	6	4			12
	50- 69%	1	5	9			15
	70 - 95%			3	8		11
	95 - 99%					5	5
	100%						13
Total	42	13	16	8	5	13	97

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, ARMC= angioressonância magnética contrastada

ARMC diagnosticou corretamente todas as 13 oclusões e todas 5 suboclusões encontradas na ASD 3D.

5.6 - COMPARAÇÃO (USDC+ARMC) x ASD 2D

Selecionamos todas as carótidas em que os resultados do USDC e ARMC foram concordantes e comparamos com a ASD 2D, sendo que do total de 98 ACI avaliadas pela ASD 2D, em 65 casos os resultados da USDC e ARMC foram concordantes. As estenoses medidas foram concordantes em 89,2% dos casos (tabela 10). O conjunto ARMC+USDC superestimou 6 casos (9,2%), sendo uma estenose menor que 30% classificada como 30-49%, 2 estenoses de 30-49% classificadas como 50-69% e 3 estenoses diagnosticadas como de 70-94% pelo USDC+ARMC representavam estenoses de apenas 50-69% na ASD 2D. O método subestimou 1 caso (1,5%), em que a ASD 2D deu diagnóstico de 70-94% e os exames em conjunto classificaram como estenose de 50-69%. Para diagnóstico de estenose maior / igual a 70% os valores médios de sensibilidade e especificidade da associação USDC+ARMC em relação a ASD 2D, foram de 87% e 98%, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 10 - Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido das medidas concordantes da USDC e ARMC, e a ASD 2D

	USDC + ARMC						Total
	< 30 %	30 - 49%	50 - 69%	70 - 94%	95 - 99%	100%	
ASD 2 D	< 30 %	30	1				31
	30 - 49%		1	2			3
	50 - 69%			7	3		10
	70 - 94%			1	5		6
	95 - 99%					3	3
	100%						12
Total	30	2	10	8	3	12	65

ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional, ARMC= angioressonância magnética contrastada, USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido

ARMC associada ao USDC diagnosticaram corretamente todas as 12 oclusões e todas 3 suboclusões encontradas na ASD 2D.

5.7 - COMPARAÇÃO (USDC+ARMC) x ASD 3D

Selecionamos todas as carótidas em que os resultados do USDC e ARMC foram concordantes e comparamos com a ASD 3D, sendo que do total de 97 ACI avaliadas pela ASD 3D, em 66 casos os resultados da USDC e ARMC foram concordantes. As estenoses medidas foram concordantes em 92,4% dos casos (tabela 11). O conjunto ARMC+USDC superestimou 4 casos (6,6%), sendo uma estenose menor que 30% classificada como 30-49%, 3 estenoses de 30-49% classificadas como 50-69%. Os métodos citados subestimaram 1 caso (1,5%), no qual a USD 3D deu diagnóstico de 50-69% e os exames em conjunto classificaram como estenose de 30-49%. Para diagnóstico de estenose maior ou igual a 70% os valores médios de sensibilidade e especificidade foram de 100% e 100%, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 11 - Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido das medidas concordantes da USDC e ARMC, e a ASD 3D

	USDC + ARMC						Total
	< 30 %	30 - 49%	50 - 69%	70 - 94%	95 - 99%	100%	
ASD 3 D	< 30 %	30	1				31
	30 - 49%		1	3			4
	50 - 69%		1	6			7
	70 - 94%			9			9
	95 - 99%				3		3
	100%					12	12
Total	30	3	9	9	3	12	66

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, ARMC= angioressonância magnética contrastada, USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido

ARMC associada ao USDC diagnosticaram corretamente todas as 12 oclusões e todas 3 suboclusões encontradas na ASD 3D.

5.8 - COMPARAÇÃO ASD 2D X ASD 3D

A análise estatística obtida pelo teste Kappa demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando bom grau de concordância ($k = 0,74$; IC 95%: 0,59; 0,88).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação de Pearson demonstrou que os dois métodos são estatisticamente correlacionados ($p < 0,001$), apresentando ótimo grau de correlação ($r = 0,96$).

A análise estatística obtida pelo coeficiente de correlação intraclass demonstrou que os dois métodos são estatisticamente concordantes ($p < 0,001$), apresentando alta concordância ($I = 0,96$).

No gráfico 10 os maiores valores de estenose medidos na ACI pela ASD 2D são comparados com as medidas obtidas pela ASD 3D. No gráfico 11 análise de Bland-Altman para os maiores valores de estenose medidos na ACI pela ASD 2D e ASD 3D.

Gráfico 10 - Gráficos de dispersão demonstrando a máxima medida de estenose na ACI obtida na ASD 3D versus a obtida na ASD 2D no lado direito (**A**) e no lado esquerdo (**B**), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) encontram-se próximas a linha de igualdade, indicando que a ASD 3D e a ASD 2D obtiveram estimativas semelhantes do grau de estenose

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional

Gráfico 11 - Gráficos de Bland-Altman demonstrando a diferença da máxima medida de estenose na ACI obtida na ASD 2D e na ASD 3D versus a média das medidas, no lado direito (**A**) e no lado esquerdo (**B**), demonstrando que a maioria das medidas (pontos) se mantêm entre as barras pontilhadas demonstrando uma concordância satisfatória entre os métodos

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional

As estenoses medidas foram concordantes nos dois exames em 80,4% dos casos (tabela 12). Em 11 casos (11,3%) a ASD 3D categorizou a estenose uma classe acima da ASD 2D, sendo 3 estenoses em que a ASD 2D classificou como menor que 30% que na ASD 3D eram estenoses de 30-49%, 4 estenoses em que a ASD 2D classificou como 30-49% que na ASD 3D eram estenoses de 50-69% e 4 estenoses em que a ASD 2D classificou como 50-69% que na ASD 3D eram estenoses de 70-94%. Em 8 casos (8,2%) a ASD 3D categorizou a estenose uma classe abaixo da ASD 2D, sendo que em 3 casos a ASD 3D determinou uma estenose de 50-69% enquanto a ASD 2D classificou como de 70-94%.

Para diagnóstico de estenose maior ou igual a 70%, a ASD 2D em comparação com a ASD 3D teve valores médios de sensibilidade e especificidade respectivamente de 89% e 94% (Tabela 5).

Tabela 12 - Tabela demonstrando a comparação do máximo grau de estenose obtido nas artérias carótidas internas pela ASD 2D e ASD 3D

	ASD 3D						Total
	< 30 %	30 - 49%	50- 69%	70 - 94%	95 - 99%	100%	
ASD 2 D	< 30 %	39	3				42
	30 - 49%	2	6	4			12
	50 - 69%		3	8	4		15
	70 - 94%			3	7		10
	95 - 99%					5	5
	100%						13
Total	41	12	15	11	5	13	97

ASD 3D= arteriografia por subtração digital tridimensional, ASD 2D= arteriografia por subtração digital bidimensional

Estenoses de 70-94% foram demonstradas na ASD 2D em 28 casos (28,6%) e na ASD 3D em 29 casos (29,6%). Nos 4 casos em que a ASD 3D demonstrou estenose de 70-94% e a ASD 2D classificou como de 50-69%; em todos a ASD 3D conseguiu demonstrar uma estenose maior em uma das incidências adicionais que realizou (Figura 13). Nos 3 casos em que a ASD 2D demonstrou estenose de 70-94% e a ASD 3D demonstrou estenoses de 50-69%, observou-se que em 2 houve sobreposição de imagem vascular na incidência usada para a medida, supervalorizando a estenose, e em 1 houve uma marcação incorreta da medida do “caliper” no local da estenose e na medida distal do diâmetro “normal” da artéria (que foi medida num local de dilatação pós-estenótica), ambas contribuindo para a superestimativa da lesão (Figura 14).

Todas as 13 oclusões e 5 suboclusões encontradas foram corretamente diagnosticadas nos dois métodos.

Figura 13 - (A) ASD 2D com incidência oblíqua anterior esquerda na ACI esquerda, demonstrando o ponto de medida da maior estenose, que por este método foi de 60%. **(B)** ASD 3D da mesma artéria, na incidência em que foi demonstrada a maior estenose, medida em 73%

Figura 14 - (A) ASD 2D com incidência oblíqua anterior direita na ACI direita, demonstrando medida da maior estenose em 72%. Observa-se porém, sobreposição de imagens no local da medida determinando uma medida do diâmetro do vaso maior que o real no ponto de estenose. ASD 3D demonstrou tratar-se na verdade de uma estenose de 63%. (B) ASD 2D da ACI esquerda em incidência de perfil, demonstrando uma estenose de 82%. Observa-se que o “caliper” no ponto de medida da estenose ficou menor que o contorno real do vaso, e no ponto distal foi medido na dilatação pós-estenótica, desse modo superestimando a estenose. ASD 3D (C) da mesma artéria que demonstrou tratar-se na verdade de uma estenose de 63%

5.9 - CONCORDÂNCIA E CORRELAÇÃO

Apesar de serem todos métodos concordantes e correlacionáveis conforme demonstrado pela análise Kappa, pelo coeficiente de correlação de Pearson e pelo coeficiente de correlação intraclass, quando comparada com a ASD 2D, a USDC foi o método que demonstrou o menor valor de concordância ($k = 0,59$) ($I=0,92$) e correlação ($r=0,92$). Da mesma forma quando comparada à ASD 3D a USDC foi o método que demonstrou o menor valor de concordância ($k = 0,65$) ($I=0,90$) e correlação ($r=0,91$).

6- Discussão

Os benefícios do diagnóstico e tratamento das estenoses das carótidas internas de alto grau já foram amplamente descritos na literatura (NASCET trial collaborators, 1991; ECST collaborative group, 1991; NASCET steering committee, 1991; Hobson *et al.*, 1993; Borisch *et al.*, 2003; Souza *et al.*, 2005). A importância de caracterizar precisamente as estenoses aumentou a necessidade de métodos diagnósticos exatos e confiáveis para se avaliar o grau de estenose das ACI.

A ASD 2D é considerada em muitos locais como o único método confiável para a avaliação pré-operatória do paciente, entretanto este procedimento está relacionado a um risco de eventos neurológicos de 0,6 a 4% e a um risco de morte de 0,1% (Hankey *et al.*, 1990; Davies, Humphrey, 1993; Moore, 2003). Métodos de imagem não invasivos incluindo a USDC, a ARM e a Angio-TC têm sido considerados como potenciais substitutos da ASD. Os problemas até aqui têm sido uma menor confiabilidade e reprodutibilidade desses métodos, com um potencial para determinar tratamentos finais inapropriados.

Os exames de USDC são realizados desde meados da década de 1980 (Grant *et al.*, 2003; Tahmasebpour *et al.*, 2005) e angiografias contrastadas por ressonância magnética desde 1996 (Summers *et al.*, 2001; Bongartz *et al.*, 2008), mas a qualidade e o conhecimento técnico desses exames têm melhorado desde então, determinando uma necessidade constante de reavaliação crítica de sua capacidade diagnóstica.

Embora muitos artigos estrangeiros já tenham demonstrado a importância dos métodos não-invasivos na avaliação da estenose carotídea, nunca um estudo nacional de grande casuística foi realizado. O único estudo nacional encontrado de

comparação de métodos diagnósticos da estenose carotídea foi feito por Py *et al.* (2001a,b), estudando apenas 10 pacientes, comparando a ARM 2D TOF (num aparelho de 0,5 T) e a USDC com a ASD 2D.

Outro conceito que começou a aparecer em alguns trabalhos é o de que a ASD 2D não seria no final das contas tão “dourada” quanto se imaginava, plagiando uma expressão criada por Powers (2004). Esses trabalhos evidenciaram que principalmente por demonstrar um número reduzido de incidências da estenose, a ASD 2D poderia estar na verdade subestimando o grau de estenose (Bosanac *et al.*, 1998; Elgersma *et al.*, 2000; Remonda *et al.*, 2002; Anzalone *et al.*, 2005; Willinek *et al.* 2005), mas esta afirmação ainda não foi completamente respondida, deixando espaço para o desenvolvimento de trabalhos que ajudem a responder esta questão. Por todos estes motivos ressaltamos que ainda há espaço para estudos de natureza comparativa de métodos de medida de estenose, apesar de tantos já publicados, e mesmo na literatura mundial um estudo que agrupasse a USDC, a ARMC, as ASD 2D e 3D ainda não foi realizado e esta tese supre este vazio.

Nesse estudo que realizamos, incluímos uma comparação direta e prospectiva da ARMC e da USDC com o método “padrão ouro” de avaliação das estenoses da bifurcação carotídea, a arteriografia por subtração digital convencional (ASD 2D). Fizemos também uma comparação com o método que vem sendo considerado por alguns autores (Pan *et al.*, 1995; Elgersma *et al.*, 2000; Hyde *et al.*, 2004; Green *et al.*, 2004; Anzalone *et al.*, 2005; Willinek *et al.* 2005; Netuka *et al.*, 2006) o mais acurado para o estudo da estenose da ACI, a arteriografia por subtração digital rotacional (ASD 3D).

De maneira geral nossos resultados foram comparáveis com a literatura, e um fato importante foi que em nosso trabalho não houve estatisticamente diferença entre as medidas de nenhum dos quatro métodos.

Em princípio tivemos receio de que nossa casuística seria limitada a um grande número de estenoses severas, problema encontrado em alguns trabalhos (Sundgren *et al.*, 2002), principalmente devido ao fato da grande maioria dos pacientes serem sintomáticos, e por muitos já terem um diagnóstico prévio de estenose severa (70-94%), em pelo menos uma das ACI. A análise dos resultados finais demonstrou, porém, que tivemos estenoses distribuídas em todas as classes de estenose, provavelmente por termos estudado as duas ACI em todos os pacientes, inclusive observando muitos casos de ausência de estenose, o que reforça a qualidade do trabalho. É importante ressaltar que em 26,3% dos casos, os pacientes não possuíam estenoses significativas (maiores ou iguais a 50%) em nenhuma das carótidas internas estudadas, demonstrando de maneira clara que houve um erro de diagnóstico prévio, na grande maioria dos casos pela USDC realizadas previamente a este estudo. Estes pacientes foram submetidos a exames em diversas clínicas, hospitais e laboratórios de São Paulo, inclusive no nosso hospital, e nestes casos observa-se que estes pacientes poderiam ser indevidamente indicados a se submeterem a um procedimento invasivo (endarterectomia ou angioplastia com “stent”) ou mesmo somente a uma ASD, como foi o caso, todos com riscos, conforme já descrito.

Esta porcentagem de “erro” é ainda maior se considerarmos somente as estenoses severas (maiores ou iguais a 70%). Utilizando-se a ASD 2D como referência, observamos que apenas 29 (29,6%) das 98 carótidas estudadas tinham

esta classe de estenose, e que apenas 24 (49%) dos 49 pacientes tinham pelo menos uma das carótidas com estenose maior ou igual a 70%, ou seja, se usássemos a rotina proposta por diversos autores (Chen *et al.*, 1998; Curley *et al.*, 1998; Zierler, 1999; Grant *et al.*, 2000; Grant *et al.*, 2003; Moore, 2003; Gurgel, 2003; Tahmasebpour *et al.*, 2005) de indicar a cirurgia baseada somente na USDC, 51% dos pacientes seriam incorretamente indicados. Estes dados concordam com os resultados de Johnston *et al.* (2001) que compararam as medidas de estenose obtidas pela USDC (realizadas por examinadores experientes em laboratórios americanos “acreditados”) com a ASD 2D em 569 pacientes. Os autores relataram que em 28% dos casos a decisão de se realizar a endarterectomia seria incorreta se fosse baseada apenas na USDC.

A rotina em nosso hospital naquela época, principalmente no ambulatório de carótidas, que foi responsável por quase 60% dos nossos pacientes, era de solicitar uma ASD 2D para esclarecimento diagnóstico, previamente à realização da intervenção, para todos os casos em que os métodos não-invasivos demonstrassem uma estenose severa. Assim acreditamos que apesar de realizarmos algumas ASD 2D potencialmente desnecessárias, o que viemos descobrir apenas posteriormente, pelo menos os pacientes foram adequadamente tratados.

Estes problemas encontrados pela USDC não servem para desencorajar ou para desestimular o uso do método, ao contrário, ele somente reforça a necessidade de treinamento adequado dos médicos, padronização dos exames e uso de aparelhos de boa qualidade. Isto é demonstrado pelos resultados obtidos pelo USDC no nosso trabalho.

O estudo da USDC demonstrou bons valores de sensibilidade, especificidade e acurácia para diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70% de

aproximadamente 76%, 98% e 90% na comparação com a ASD 2D e respectivamente 81%, 100% e 93% quando comparado à ASD 3D. Estes dados demonstram que a USDC conseguiu melhores resultados quando comparada à ASD 3D. Nossos resultados são semelhantes aos encontrados na literatura (Moneta *et al.*, 1993; Grant *et al.*, 2003; Sabeti *et al.*, 2004; Hathout *et al.*, 2005; Tahmasebpour *et al.*, 2005; Korteweg *et al.*, 2008) (Tabela 1), sendo apenas a sensibilidade um pouco mais baixa que a normalmente descrita, geralmente em torno de 90%. A explicação para este fato deve-se principalmente por termos utilizado várias classes de estenose o que determinou uma queda relativa da sensibilidade na classe >70% e ao grande número de falsos positivos que obtivemos, pois observamos que a USDC tendeu a superestimar o grau da estenose. A USDC quando comparada com a ASD 2D classificou nove ACI com estenoses menores que 70% como uma estenose severa, e quando comparada à ASD 3D, sete casos.

A USDC mostrou ter alta acurácia e especificidade, reforçando que o método serve como um bom padrão de triagem, pois é um exame barato, não invasivo e de fácil realização. O diagnóstico porém, de uma estenose severa ao USDC parece necessitar de uma confirmação através de outro método, antes de se realizar uma intervenção. O uso da USDC no diagnóstico de oclusões e suboclusões é discutido adiante.

Gostaríamos também de ressaltar os ótimos resultados da tabela que sugerimos para classificação das estenoses pelo USDC (Tabela 2) que tem uma divisão das classes de estenose mais próximas às descritas no NASCET e que obteve sensibilidade, valor preditivo positivo e acurácia pouco melhor e especificidade e valor preditivo negativo semelhantes à tabela descrita por Grant *et al.* (2003) (Tabela

3), no consenso de ultrassonografistas, que é hoje a mais utilizada no meio radiológico. Se comparado com a ASD 2D a nossa tabela conseguiu valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia respectivamente de 75,70%, 98,30%, 96,55%, 86,90% e 89,80%, enquanto se usarmos a tabela descrita por Grant *et al.* (2003) conseguimos sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia respectivamente de 71,8%, 98,30%, 96,55%, 84,0% e 87,75%. Quando usamos as tabelas em comparação com a ASD 3D, os resultados são semelhantes, porém com medidas um pouco mais altas (resultados melhores) que as obtidas com a comparação com a ASD 2D. Se comparados à ASD 3D a nossa tabela conseguiu valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia respectivamente de 80,50%, 100%, 100%, 89,70% e 92,8%, enquanto se usarmos a tabela descrita por Grant *et al.* (2003) conseguimos sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia respectivamente de 76,31%, 100%, 100%, 86,76% e 90,72%.

A ARMC demonstrou ainda melhores resultados que o USDC para diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%, nestes casos a ARMC obteve respectivamente valores de sensibilidade, especificidade e acurácia de 88%, 92% e 91% quando comparada à ASD 2D, e de 100%, 96% e 97% quando comparada à ASD 3D. Os resultados obtidos são semelhantes aos encontrados na literatura, sendo porém importante ressaltar os excelentes resultados do método quando comparado à ASD 3D. Nessa comparação, a ARMC não superestimou incorretamente nenhuma lesão como maior de 70%, ao contrário, teve leve tendência a subestimar as estenoses, classificando incorretamente três estenoses severas como menores, de 50-

69%. A conduta clínica nesses casos poderia não ser alterada pois todos os pacientes eram sintomáticos e a decisão de tratamento poderia ser tomada mesmo com o diagnóstico de uma estenose de 50-69%.

Na comparação com a ASD 2D, a ARMC superestimou 3 casos (3%) de estenose de 50-69% como maiores de 70% e subestimou 6 estenoses >70% (6%) como estenoses de 50-69%. A ARMC em nosso estudo, quando comparada à ASD 2D, diferente da maioria dos trabalhos (Leclerc *et al.*, 1999; Fellner *et al.*, 2000; Elgersma *et al.*, 2000; Nederkoorn *et al.*, 2002; Tumelero *et al.*, 2007), não demonstrou superestimar as lesões, ao contrário, teve uma leve tendência à subestimá-las, porém falhas que seriam clinicamente importantes ocorreram apenas num pequeno número de casos (3% e 6% dos casos). Nossos resultados demonstram que a ARMC, um método não invasivo, parece ter a capacidade de substituir adequadamente a ASD 2D, um método invasivo.

Testamos ainda o uso combinado dos métodos não invasivos (USDC e ARMC) quando comparados com a ASD 2D e a ASD 3D. Para esta avaliação utilizamos apenas os dados daquelas estenoses em que ambos os métodos foram concordantes; isto ocorreu em 65 artérias na comparação ASD 2D e em 66 artérias na comparação com a ASD 3D. Conseguimos valores de sensibilidade, especificidade e acurácia para diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70% de aproximadamente 87%, 98% e 94% na comparação com a ASD 2D e respectivamente 100%, 100% e 100% com a ASD 3D. Na comparação da combinação das técnicas não invasivas com a ASD 2D, em três estenoses elas superestimaram estenoses de 50-69% como estenoses de 70-94% e em uma foi subestimada uma estenose de 70-94% como uma estenose de apenas 50-69%. O

“erro” cometido foi de apenas uma classe de estenose ou para mais ou para menos, mas acreditamos que clinicamente isto não representaria um problema pois nossos pacientes em geral eram sintomáticos, desta forma eles seriam tratados cirurgicamente, tendo estenoses de 50-69% ou 70-94%.

O fato marcante foi a quase concordância perfeita obtida pela combinação dos métodos não invasivos quando comparados à ASD 3D. Isto representa dizer, em nossos dados, que quando os métodos não invasivos são concordantes, eles representariam quase perfeitamente os resultados da ASD 3D, servindo para validar a estratégia adotada por muitos autores de realizar de maneira geral uma combinação de métodos não invasivos (Kuntz *et al.*, 1995; Nonant *et al.*, 2004; Clevert *et al.*, 2006), recorrendo à realização de ASD 2D ou 3D apenas nos casos discordantes. Kuntz *et al.* (1995) relataram num dos poucos trabalhos que realizaram esta comparação, ainda que não dispondo da técnica de ASD 3D, uma sensibilidade e especificidade de 100% e 86% respectivamente, para diagnóstico de estenoses carotídeas de 60-90%, para aqueles casos em a USDC e na ARMC tiveram resultados concordantes, quando comparados com a ASD 2D. Relataram ainda que em apenas 26% dos casos a ASD 2D seria necessária, pois somente nesses os exames não-invasivos foram discordantes..

A distinção adequada de suboclusão e oclusão é extremamente importante, pois implica em mudanças críticas no manejo terapêutico do paciente e interferem no resultado clínico (Remonda *et al.*, 1998; El-Saden *et al.*, 2001; Greiner *et al.*, 2004).

Pacientes com oclusão completa da ACI encontram-se com mínimo risco de fenômenos embólicos por isso, em geral, esses pacientes não são candidatos a endarterectomia ou angioplastia com colocação de “stent”. A continuação dos

sintomas nessa situação pode estar relacionada à hipoperfusão hemisférica, nos quais a terapia médica é usualmente maximizada (Klijn *et al.* 1997; Grubb *et al.*, 1998). Alguns autores ressaltam, entretanto, que seria importante a diferenciação de pacientes com oclusão assintomática e aqueles com oclusão sintomática (sintomas de isquemia cerebral ou retiniana ipsilateral) (Klijn *et al.* 1997; Powers *et al.*, 2000; Klijn *et al.* 2000; Thanvi *et al.*, 2007). Nos casos de uma oclusão assintomática o prognóstico é excelente e o risco de eventos subsequentes é mínimo (Powers *et al.*, 2000; Thanvi *et al.*, 2007). Os pacientes com oclusão sintomática, entretanto, têm risco mantido de novos eventos embólicos, por isso recentemente tem se discutido se o uso de um “bypass” extracraniano/intracraniano poderia reduzir os índices de recorrência de AVC isquêmico ipsilateral nestes pacientes (Klijn *et al.*, 2002; Thanvi *et al.*, 2007), mas o assunto continua incerto e a conduta geral mais aceita continua sendo considerar a oclusão como uma situação de baixo risco, onde não há necessidade de intervenção, apenas tratamento clínico adequado.

Ao contrário, os pacientes com uma suboclusão continuam hipoteticamente com maior risco de eventos cerebrais, sendo este diagnóstico crucial. O primeiro problema é o diagnóstico incorreto de oclusão num paciente com estenose severa ou suboclusão, nesses casos, se um método dá erroneamente o diagnóstico de oclusão numa artéria subocluída, ou pior, com estenose severa, ele vai impedir que um tratamento adequado (como uma angioplastia com colocação de “stent” ou uma endarterectomia) seja feito para um paciente com baixo fluxo cerebral, além de deixar intocada e “aberta” uma fonte de êmbolos, pois enquanto o lúmen de uma ACI com severo grau de estenose encontra-se patente, os pacientes encontram-se em risco de um AVC isquêmico (El-Saden *et al.*, 2001). Morgenstern *et al.* (1997)

demonstraram que pacientes com estenoses “próximas a oclusão” (90-99%) tratados com medicação (que é como provavelmente seriam tratados os pacientes erroneamente classificados como uma oclusão) possuíam um risco de infarto cerebral de 35% em 1 ano, comparado ao risco de 8,7% daqueles pacientes que fizeram a endarterectomia carotídea. O outro lado do problema é classificar incorretamente uma oclusão completa como um vaso patente; nestes casos existe o risco potencial de se encaminhar o paciente para uma ASD ou cirurgia desnecessárias, com todos os riscos inerentes (El-Saden *et al.*, 2001).

Diferenciar uma suboclusão de uma estenose severa parece ter uma importância clínica um pouco menor, pois resultados do NASCET sugeriram que a endarterectomia nesses pacientes traria menor benefício que nos pacientes com estenose severa, sem aumentar necessariamente os riscos da cirurgia (Morgenstern *et al.*, 1997). Embora os benefícios da endarterectomia nas suboclusões pareçam menores do que nas estenoses severas, o procedimento não é contra-indicado pois ainda pode trazer benefícios, além de o conhecimento real da situação (suboclusão ou estenose severa) serviria exatamente para se conhecer a expectativa dos resultados clínicos do tratamento (Fox *et al.*, 2005; Rothwell *et al.*, 2003b). Outro ponto ainda a ser estudado é o benefício da ACS no tratamento dos pacientes com suboclusão, pois, por ter relativamente menos riscos que a endarterectomia, a angioplastia com colocação de “stent” poderia trazer resultados melhores, talvez demonstrando benefícios semelhantes no tratamento das suboclusões e das estenoses severas. Os relatos iniciais dos poucos trabalhos na literatura que estudaram os casos de tratamento das suboclusões com ACS parecem demonstrar um menor risco do

procedimento e uma relativa proteção para eventos neurológicos (Gil-Peralta *et al.*, 2004; Terada *et al.*, 2006).

Um dos grandes problemas que encontramos na literatura diz respeito à definição de suboclusão. A grande maioria dos trabalhos (Fox, 1993; Berman *et al.*, 1995; Lee *et al.*, 1996; Dix *et al.*, 1998; Henderson *et al.*, 2000; Hyde *et al.* 2004; Greiner *et al.*, 2004) descrevem nomenclaturas diferentes para se referirem a suboclusão, além de usarem às vezes, definições e valores de estenose de referência diferentes para esta classe, conforme descrito no capítulo de introdução. Sugerimos no trabalho uma forma de medida original para suboclusão, usando como referência dados de diferentes autores, descrevendo como fazer este diagnóstico nos diferentes métodos.

Um fato importante na nossa casuística foi o ótimo desempenho da ARMC, que conseguiu demonstrar corretamente todos os treze casos de oclusão (100%) e os cinco de suboclusão (100%), dados que diferem da literatura, que considera um dos problemas dos métodos não invasivos justamente a pouca capacidade de diagnosticar as oclusões, ou de diferenciá-las das suboclusões (Sundgren *et al.*, 2002; Rothwell *et al.*, 2003b), sendo relatados diferentes valores de sensibilidade e especificidade. Na literatura o único trabalho que obteve resultado semelhante foi o de Remonda *et al.* (1998) onde a ARMC também diagnosticou corretamente os 7 casos de oclusão e os 3 casos de suboclusão. Fürst *et al.*, (1999) obtiveram para a sequência 2D TOF sensibilidade de 65% e especificidade de 100% (classificando incorretamente 6 de 17 suboclusões como oclusões) e para a sequência 3D TOF os resultados foram de 47% e 89% (classificando incorretamente 9 de 17 suboclusões como oclusões, e ainda classificando incorretamente uma oclusão como vaso patente). No trabalho de El-

Saden *et al.*, (2001) a ARMC demonstrou corretamente 34 dos 37 casos de oclusão (92%), acertando em todos os casos em que a oclusão ocorreu na região da bifurcação, errando nos três casos em que a oclusão ocorreu além da bifurcação carotídea, sendo demonstradas como suboclusões. Nos casos de suboclusão, a ARM demonstrou adequadamente todos os 21 casos (100%), porém a ARMC só foi usada em 15 vasos, nesses em um dos casos foi erroneamente classificada como oclusão, mas a sequência 3D-TOF também realizada, demonstrou adequadamente o fino fluxo patente. Os demais casos foram corretamente classificados pelas sequências 2D e 3D-TOF.

A ultra-sonografia com Doppler colorido em nosso estudo demonstrou corretamente nas 98 ACI os treze casos de oclusão (100%), e três dos cinco casos de suboclusão (60%), em um foi dado um diagnóstico de estenose severa e em outro o diagnóstico de oclusão. Neste último caso, a USDC não foi capaz de demonstrar fluxo ou qualquer medida de velocidade além do início da ACI. No outro caso, a lesão tinha uma alta velocidade de fluxo (293,7 cm/s) visualizada ao longo de um lúmen irregular e afilado, este caso pode representar uma dificuldade de classificação, pois o aspecto anatômico da lesão era semelhante ao descrito para os casos de suboclusão nos demais métodos, porém a velocidade de pico sistólico a classificou como uma estenose de 70-94%. Na prática, a conduta do paciente não seria alterada, pois com esse resultado ou se indicaria uma intervenção ou a complementação utilizando um outro método diagnóstico, onde seria feito o diagnóstico correto. Estes resultados resultam em uma sensibilidade e especificidade de 100% no diagnóstico de oclusão e uma sensibilidade de 75% e especificidade 99% para o diagnóstico de suboclusão. Importante ressaltar que esta leve redução da

sensibilidade deve-se principalmente ao pequeno número de suboclusões em nossa amostra. A avaliação geral dos resultados da USDC no diagnóstico da oclusão foram excelentes, conseguindo em alguns casos demonstrar até mesmo o reenchimento da ACI, e nos de suboclusão foram muito bons, sendo semelhantes ou pouco superiores aos da literatura. El-Saden *et al.* (2001) relataram que a USDC demonstrou corretamente todos os casos de oclusão, já para suboclusão demonstrou 18 (86%) de 21 casos, sendo que os outros três foram classificados como uma oclusão completa. Berman *et al.* (1995) encontraram para a USDC comparada com a ASD 2D no diagnóstico de suboclusão tem sensibilidade e especificidade de 94% e 100%, e para diagnóstico de oclusão respectivamente 100% e 99%. Fürst *et al.*, (1999) obtiveram para a USDC sem contraste sensibilidade de 70% e especificidade de 82% (classificando incorretamente 6 de 20 suboclusões como oclusões), para a USDC com contraste os resultados foram de 47% e 89% (classificando incorretamente 3 de 18 suboclusões como oclusões). Para a USDC usando o “power” Doppler estes autores obtiveram sensibilidade de 95% e especificidade de 92% (classificando incorretamente 1 de 19 suboclusões como oclusões) e para a USDC usando o “power” Doppler com contraste os resultados foram de 94% e 100% (classificando incorretamente 1 de 18 suboclusões como oclusões). Em um caso (8%) uma ACI ocluída foi incorretamente interpretada como patente pela USDC sem e com contraste e pela USDC usando o “power” Doppler sem contraste.

Ao analisar em conjunto os métodos não invasivos (USDC e ARMC) conseguimos identificar adequadamente todas as suboclusões e oclusões encontradas. Os dados demonstram também que a classificação de suboclusão que usamos é reprodutível e permite boa comparação entre os métodos. O único problema foi em

relação à USDC em um caso, conforme descrição anterior, onde anatomicamente havia uma suboclusão mas a velocidade não estava reduzida, e como utilizamos a VPSM como principal parâmetro para definição da classe de estenose, a artéria foi classificada como uma estenose de 70-94%. Este é um problema que pode ocorrer na USDC dependendo da característica dos parâmetros que escolhemos, se utilizássemos alguns outros “thresholds” descritos na literatura, onde a classificação de suboclusão não implica em redução da velocidade, este erro não ocorreria. Confiamos, entretanto, na nossa classificação e provamos que ela é eficiente e reproduzível, pois apesar de termos concluído neste caso como uma estenose de 70-94%, os achados anatômicos foram descritos no laudo e permitimos ao médico do paciente tomar a conduta que achasse mais adequada.

Concluimos, portanto, que o diagnóstico de suboclusões e oclusões pode ser feito adequadamente pelos métodos não invasivos. Sugerimos a realização da USDC de rotina, e nos casos em que a USDC demonstrasse uma oclusão, suboclusão ou estenose severa ele deveria ser complementado com uma ARMC para esclarecimento diagnóstico. Usando esta conduta de bom custo-benefício, todos os casos de nossa casuística seriam corretamente manejados.

Um dos assuntos mais importantes que gostaríamos de discutir na realização deste trabalho era sobre a determinação da relação dos métodos com a ASD 3D. A arteriografia por subtração digital convencional ou bidimensional (2D) ainda é considerada o “padrão ouro” para diagnóstico da estenose carotídea, principalmente por ter sido o método utilizado na maioria dos “trials” que definiram a importância das medidas de quantificação do grau de estenose. Como padrão de referência todos os novos métodos são testados e comparados em relação a ela, sendo os resultados

destes métodos sempre um pouco diferentes em relação à ASD 2D. Múltiplos trabalhos compararam a USDC, a ARM contrastada e não contrastada e a Angio-TC com a ASD 2D. Os resultados foram variáveis, ora mais próximos à ASD 2D (maior sensibilidade, especificidade e acurácia) ora um pouco mais distantes (menor sensibilidade, especificidade e acurácia) (Goldberg et al., 1993; Anson et al., 1993; Carriero et al., 1998; Slosman et al. 1998; Scarabino et al., 1998; Willig et al., 1998; Scarabino et al., 1999; Fellner et al., 2000; Randoux et al., 2001; Remonda et al., 2002 ; Tatli et al., 2003; Nederkoorn et al., 2003ab; Muhs et al., 2005; Willinek et al., 2005; Korteweg et al., 2008). A impressão geral que se retirava dos trabalhos era de que estes métodos mais “novos” tinham leve tendência a superestimar o grau das estenoses carotídeas. Alguns autores porém, começaram a duvidar dessa possível tendência, principalmente pelo avanço tecnológico dos “novos” métodos que permitem a realização de exames com grau de qualidade cada vez maior, com reconstruções 3D que permitem a visualização em múltiplas incidências (Elgersma *et al.*, 2000; Hyde *et al.*, 2004; Green *et al.*, 2004).

Nederkoorn *et al.* (2002) compararam a ARM 3D TOF com a ASD 2D em 354 ACI. Os autores relataram que havia diferença significativa entre a maior medida de estenose obtida pelos dois métodos, em geral com a ARM superestimando a lesão, mas ao contrário quando avaliaram somente as projeções correspondentes obtidas na ARM 3D TOF e na ASD 2D, praticamente nenhuma diferença foi encontrada. Sundgren *et al.* (2002) tiveram opinião semelhante e afirmaram que devido à natureza tridimensional dos dados da ARMC é possível reformatar as imagens em qualquer plano, e por isso reduzir ou eliminar o erro potencial na estimativa do grau

de estenose que pode ocorrer quando se utiliza um número limitado de projeções, como é o caso da ASD 2D.

Trabalhos de correlação histopatológica realizados demonstraram que a ASD 2D na verdade vem subestimando a medida do grau de estenose (Alexandrov *et al.*, 1993; Pan *et al.* 1995; Benes *et al.*, 2004), inclusive Netuka *et al.* (2006) relataram em seu trabalho que as medidas feitas pela USDC tiveram melhor correlação com as peças anatômicas do que aquelas realizadas pela ASD 2D. As primeiras demonstrações “in vivo” dessa possível característica da ASD 2D de subestimar a estenose foram feitas através da realização da ASD rotacional com ou sem reconstruções 3D associadas. Múltiplos trabalhos (Bosanac *et al.*, 1998; Elgersma *et al.*, 1999 e 2000; Green *et al.*, 2004; Anzalone *et al.*, 2005) demonstraram que principalmente por só permitirem a visualização da artéria em um limitado número de incidências, em geral duas, a ASD 2D não demonstraria adequadamente o maior grau de estenose existente no vaso, subestimando a estenose.

Nossos resultados vêm corroborar esta impressão, pois ao compararmos a ASD 3D e a ASD 2D observamos que a ASD 3D categorizou as estenoses em 11 casos (11,3%) uma classe acima das obtidas na ASD 2D. Além disso a ASD 3D classificou 4 estenoses a mais que a ASD 2D na classe de 70-94%, e nas 3 estenoses em que ASD 2D classificou como maior que 70% e a ASD 3D classificou como menor, identificamos retrospectivamente que houve falha na medida da ASD 2D causando uma “hiperestimativa” do grau de estenose. Acreditamos que essas diferenças possam ocorrer principalmente, como já demonstrado na literatura, e agora em nosso trabalho devido ao número reduzido de incidências obtidas da ASD 2D, não demonstrando a maior estenose existente, e pela dificuldade de realizar

medidas em alguns casos onde exista sobreposição vascular. O dado talvez mais importante obtido foi a demonstração de que os resultados de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia obtidos pelos métodos não invasivos foram sempre maiores ao se realizar a comparação com a ASD 3D do que com a ASD 2D. Mais interessante ainda é notar que a “performance” diagnóstica (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia) da ARMC foi melhor que a da ASD 2D quando comparada à ASD 3D, e que a combinação dos métodos diagnósticos não invasivos demonstraram uma correlação quase perfeita com a ASD 3D.

Os resultados nos permitem afirmar que os métodos não invasivos, se utilizados segundo os padrões descritos no trabalho são excelentes para a avaliação do grau de estenose carotídea (incluindo as suboclusões e oclusões), principalmente quando combinados, podendo ser utilizados para o “screening” e acompanhamento dos casos, além de servirem para selecionar os pacientes que necessitam de uma intervenção terapêutica. Demonstramos que a ASD 2D, que por tanto tempo foi o método diagnóstico mais utilizado, pode ser adequadamente substituída por métodos não invasivos, que apresentam ainda menor custo e menos riscos, desde que utilizando-se os padrões e técnicas aqui descritos. Além disso, nossos resultados sugerem que o padrão de referência verdadeiro parece ser a ASD 3D e não mais a ASD 2D.

O objetivo do trabalho ao fazer essas considerações não é reduzir a importância da ASD 2D, que permanece como um método robusto e confiável para o estudo da estenose carotídea, mas definir uma melhor estratégia de utilização em função dos riscos e custos do método. Avaliando nossos dados e as informações da

literatura (Chervu et al., 1994; Mattos et al., 1994; Rothwel, 2003; Gurgel, 2003; Schneider et al., 2005), sugerimos que a ASD 2D continua indicada para confirmar os casos de estenose severa, suboclusão e oclusão diagnosticados na USDC. A ASD 2D permanece ainda como padrão nos casos de suspeita de estenoses associadas em outros vasos do arco aórtico ou da circulação cerebral, no estudo das artérias vertebrais e da circulação vértebro-basilar, nos casos de tratamento da estenose pela angioplastia com colocação de “stent”, na reavaliação de pacientes já tratados com “stent” e no caso de estudo das artérias carótidas por doença não-aterosclerótica (como dissecções ou aneurismas por exemplo).

A questão que não conseguimos responder completamente é qual a conduta no caso dos métodos não invasivos serem discordantes. De maneira geral, sugerimos que deva ser considerado o resultado obtido na ARMC, que demonstrou ter uma correlação mais próxima da ASD 2D e da ASD 3D que a USDC. As discordâncias que ocorrerem entre classes de estenose abaixo de 70% não devem ser valorizadas, sendo considerados como referência os valores obtidos pela ARMC, mas se a diferença ocorrer com um dos exames (ARMC ou USDC) demonstrando uma estenose maior ou igual a 70%, neste caso sugerimos uma complementação com a ASD 2D. Este fato ocorreu em apenas 13 casos (13,3%), desta forma em 87% dos casos conseguimos responder às dúvidas de maneira satisfatória utilizando apenas os métodos não invasivos, dados estes melhores que os descritos na literatura (Kuntz *et al.*, 1995), que sugerem taxa de 26% de exames invasivos não concordantes, levando a necessidade de realização de ASD 2D nestes casos.

Como perspectiva futura, enxergamos duas linhas de pesquisa: uma é se testar ainda mais extensamente os métodos diagnósticos não invasivos, principalmente

verificando o uso da Angio-TC e das técnicas de ARMC com resolução temporal. Além disso, é importante estudar os resultados da ARMC utilizando equipamentos de 3T, através de técnicas convencionais ou com resolução temporal. Uma dificuldade que deve surgir para os próximos trabalhos é que depois dos resultados que apresentamos fica difícil do ponto de vista ético justificar a realização de novos protocolos de comparação de exames com muitos pacientes utilizando a ASD. Os novos trabalhos talvez pudessem usar como referência os resultados da técnica de ARMC descrita em nosso estudo.

A outra linha de pesquisa a ser seguida conforme sugestão de diversos trabalhos seria a do estudo morfológico das placas pelos métodos não invasivos, tentando identificar adequadamente aquelas que possuem maior risco de embolização, permitindo também seu tratamento.

Acreditamos que com esse duplo enfoque de estudos sobre a doença aterosclerótica carotídea poderemos ajudar a reduzir de maneira definitiva seus riscos, ajudando a reduzir o número de infartos cerebrais que como já descrevemos é uma das principais causas de morte no Brasil e no mundo.

7- Conclusões

1) Conseguimos realizar as medidas do grau de estenose das artérias carótidas internas em 100% dos pacientes pela USDC, ARMC e ASD 2D, e em 99% dos pacientes pela ASD 3D.

2) Nossos resultados foram semelhantes à literatura, com a ultra-sonografia Doppler colorida quando comparada com a arteriografia por subtração digital 2D atingindo de boa a ótima “performance” diagnóstica, com sensibilidade de 76%, especificidade de 98%, valor preditivo positivo de 97%, valor preditivo negativo de 87% e acurácia de 90%, no diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%.

A angiografia por ressonância magnética contrastada, quando comparada com a arteriografia por subtração digital 2D, apresentou ótima “performance” diagnóstica, obtendo sensibilidade de 88%, especificidade de 92%, valor preditivo positivo de 79%, valor preditivo negativo de 96% e acurácia de 91%, no diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%.

3) A comparação da ultra-sonografia Doppler colorida com a arteriografia por subtração digital 3D atingiu sensibilidade de 80%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 90% e acurácia de 93%, no diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%.

A angioressonância magnética contrastada quando comparada com a arteriografia por subtração digital 3D obteve sensibilidade de 100%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 90%, valor preditivo negativo de 100% e acurácia de 97%, no diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%.

- 4) A comparação dos valores concordantes da ultra-sonografia Doppler colorida e angioressonância magnética contrastada, quando comparada com a arteriografia por subtração digital 2D atingiu sensibilidade de 87%, especificidade de 98%, valor preditivo positivo de 95%, valor preditivo negativo de 93% e acurácia de 94%, no diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%.

A comparação dos valores concordantes da ultra-sonografia Doppler colorida e angioressonância magnética contrastada, quando comparada com a arteriografia por subtração digital 3D atingiu sensibilidade de 100%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 100% e acurácia de 100%, no diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%.

- 5) A comparação da arteriografia por subtração digital 2D com a arteriografia por subtração digital 3D atingiu sensibilidade de 89,3%, especificidade de 94,2%, valor preditivo positivo de 86,2%, valor preditivo negativo de 95,6% e acurácia de 92,8%, no diagnóstico de estenoses maiores ou iguais a 70%. Os resultados sugerem que a ASD 2D tende a “subestimar” algumas estenoses, o que ocorreu em 11 % das ACI de maneira geral, além de em 4 casos de estenoses classificadas como de 70-94% na ASD 3D, a ASD 2D classificou como de 50-69%.

- 6) Os métodos diagnósticos não invasivos (ultra-sonografia Doppler colorida e angiografia contrastada por ressonância magnética) provaram serem capazes de substituir a arteriografia por subtração digital no modo convencional 2D, no estudo da estenose provocada pela doença aterosclerótica nas artérias carótidas internas, principalmente se utilizados em conjunto.

8- Anexos

8.1. ANEXO A - Termo de Consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

“Estudo comparativo dos diferentes métodos de imagem (ultrassonografia Doppler, angiografia por ressonância magnética e angiografia por subtração digital 2D e 3D) em pacientes com suspeita ou diagnóstico dos vasos carotídeos cervicais”.

PESQUISADOR: **Cristiano Ventrone de Barros** (Orientadora: Dra. Claudia Costa Leite).

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Pesquisador** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **107355**

UNIDADE DO HCFMUSP: **INRAD (seção de Ressonância Magnética), Cirurgia Vascular e Enfermaria de Neurologia.**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos.

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

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Esta é uma pesquisa que visa melhorar a rotina de exames de pacientes, que como você, tem a suspeita de doença dos vasos do pescoço. Você está sendo convidado a participar como voluntário de forma consentida para que os resultados de seus exames possam ser usados nos resultados da pesquisa. Ao aceitar participar você não estará correndo nenhum risco a mais, pois você já iria realizar estes exames normalmente para avaliação dos vasos do pescoço.

Devido a possibilidade de você ter doença da carótida e/ou outras artérias de sua cabeça e pescoço, o seu médico solicitou uma angiografia por raio-X. A arteriografia por ressonância nuclear magnética (ARM) e o ultrassom Doppler, os outros exames usados neste estudo são uma outra maneira de examinar os seus vasos sanguíneos e ver quais áreas estão saudáveis e quais estão danificadas ou obstruídas, só que esses são menos invasivos e tem menos riscos que com a angiografia pelo raio-X. Ao comparar esses exames queremos saber qual o melhor exame para o diagnóstico d a sua doença.

Antes de você concordar em participar, é importante que você entenda por que este estudo está sendo realizado e quais as implicações de sua participação. Leia atentamente este Termo de Consentimento e faça qualquer pergunta que achar necessária antes de assiná-lo. Este termo de consentimento abordará as precauções de segurança, objetivo, procedimentos e possíveis benefícios e riscos envolvidos na sua participação. Também serão abordados os seus direitos como paciente de um estudo de pesquisa. Mesmo depois de ter assinado este formulário, você poderá retirar o seu consentimento e sair do estudo a qualquer momento, quer você tenha ou não uma razão para fazê-lo. Não haverá implicação nenhuma no seu tratamento médico se você resolver participar ou sair deste estudo. Cerca de 50 pacientes serão inscritos neste estudo.

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

Antes que você seja admitido neste estudo, você será examinado pelo médico do estudo para que ele verifique se você atende aos requisitos do estudo.

Serão avaliados os exames de rotina: Ultrassonografia Doppler, Angiorressonância e Angiografia digital, todos eles que seriam realizados normalmente com ou sem o projeto de pesquisa. Os exames servem para ver o grau de entupimento dos vasos do pescoço e quais as características das placas que estão obstruindo o vaso. Todos esses exames são mundialmente realizados e aceitos, não se executando qualquer procedimento experimental.

Os exames tentarão ser agendados e realizados no prazo máximo de 15 dias.

3. desconfortos e riscos esperados

Os riscos são inerentes a cada um dos procedimentos, mas já sendo inteiramente estudados e tendo todo o suporte hospitalar para qualquer emergência. Em todo

estudo se você sentir qualquer mal-estar, informe o coordenador ou médico do estudo.

Todas as drogas podem posteriormente causar efeitos colaterais. Dentre os efeitos colaterais conhecidos mais comuns são: a dor de cabeça, náusea (vontade de vomitar), vertigem (tonturas), dor no local da injeção, sensação de calor, taquicardia (coração acelerado), dor abdominal e dor nas costas. O risco de reações graves, alérgicas, que colocam a vida em risco ou até mesmo que sejam fatais pode acontecer com o uso de qualquer droga. Embora improvável, esse tipo de reação pode ocorrer inesperadamente. Existe também o risco de efeitos colaterais inesperados de outros tipos. O seu médico irá monitorá-lo rigorosamente para detectar qualquer possível reação e irá tratá-la adequadamente se ocorrer.

Não existe nenhum risco médico envolvido no uso de campo magnético e ondas de rádio pelo equipamento de ressonância magnética ou pelo uso de ondas sonoras pelo equipamento de ultrassonografia.

4. benefícios que poderão ser obtidos

A sua participação neste estudo poderá lhe trazer benefícios se os diferentes exames obtiverem outras informações a respeito de sua condição que seu médico talvez não obtivesse sem estes exames. Por exemplo, outras anomalias podem ser detectadas ou a extensão de anomalia já existente pode ser melhor definida. Não há garantia ou certeza de que isso vai acontecer e a sua participação neste estudo pode não resultar em outra informação sobre sua condição ou mudar a forma como você vem sendo tratado. Se você não obtiver nenhum benefício direto deste estudo, você estará de qualquer maneira contribuindo para o conhecimento médico que pode ser útil para outros pacientes com problemas semelhantes.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

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

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O pesquisador se põe a disposição dos pacientes para qualquer esclarecimento referente à pesquisa e para necessidade de qualquer informação ou auxílio adicional ao mesmo.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Mesmo que você decida participar, você terá liberdade para sair do estudo a qualquer momento, quer tenha ou não um motivo para tal. A sua saída não implicará imposição de multa ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Isso não afetará a qualidade do cuidado médico que receberá ou a sua relação como médico. Se você decidir sair, é importante que você comunique imediatamente o médico do estudo.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Como procedimento deste estudo seus registros de participação serão guardados pela equipe responsável pela realização do estudo. Esses registros de estudo são, dentre outros, os resultados dos procedimentos e exames a que você foi submetido durante e depois do estudo, informações sobre a sua resposta aos tratamentos a que foi submetido durante o estudo e outras informações médicas relacionadas a sua participação. Segundo a lei, as informações relativas a sua participação no estudo não podem ser usadas ou divulgadas pelo Hospital das Clínicas para fins de pesquisa a menos que você assine este termo de consentimento.

O Hospital das Clínicas e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas examinarão e usarão os seus registros apenas para os fins deste estudo. Eles manterão a sua identidade em sigilo e, exceto pelas divulgações descritas acima, não irão divulgar os seus registros de estudo a outras pessoas a menos que exigido por lei. Se forem escritos relatórios ou artigos sobre o estudo, seu nome não será fornecido. Os seus registros de estudo serão mantidos no Hospital por um período de 15 anos ou conforme legislação vigente.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Em geral, não há indenização monetária a título de perda de salário, invalidez ou desconforto causado pelo dano. Mas você (e seus pais/responsável, se for o caso) **NÃO** estará renunciando aos direitos que lhe forem garantidos por lei ao assinar este termo de consentimento.

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

Se você tiver alguma pergunta a fazer sobre este estudo entre em contato com o Dr. Cristiano Ventorim de Barros pelo 3069-7094.

Se necessário procurar Setor de Emergências do Hospital das Clínicas, ou INRAD (setor de Ressonância Magnética) ou Setor de Cirurgia Vascular ou Enfermaria de Neurologia.

Este projeto de pesquisa e o termo de consentimento foram revisados e aprovados por um comitê de ética em pesquisa. Para maiores informações sobre pesquisa em geral, seus direitos como participante do estudo e/ou sobre danos resultantes de pesquisa, entre em contato com Comissão de ética para análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, R. Ovídio Pires de Campos 225, Prédio da Administração, 6º Andar, CEP: 05403-010 – São Paulo – SP pelo 3069-6492.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

A pesquisa não trará qualquer risco ou dano extra ao paciente, ela só servirá para permitir o estudo dos diferentes exames que o paciente já irá realizar normalmente, para que depois do estudo estes exames possam ser melhor estudados ou até mesmo dispensados, diminuindo os riscos para o próprio paciente, os custos para o hospital e diminuindo o tempo e riscos da cirurgia.

Todos os medicamentos do estudo, consultas, exames físicos, exames laboratoriais e outros exames que forem necessários neste estudo serão realizados gratuitamente.

Não existe nenhuma remuneração em dinheiro pela sua participação neste estudo.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar voluntariamente do presente Protocolo de Pesquisa. Uma cópia assinada deste documento me será entregue.

Nome do sujeito da pesquisa
(em letra de forma)

Assinatura do paciente
ou responsável legal

Data

Nome do Pesquisador

Assinatura do pesquisador

Data

Nome da pessoa que prestou
esclarecimento sobre o formulário
de consentimento

Assinatura da pessoa que
prestou esclarecimento sobre
o formulário de consentimento

Data

8.2 - ANEXO B - Casuística: número, iniciais do nome, sexo, idade, data de realização dos exames e tempo de intervalo entre os exames.

Sujeito	Iniciais	Sexo	Idade(anos)	Data ASD	Data USDC	Data ARMC	Intervalo(dias)
1	L.A.P.	f	75	14/4/2005	12/4/2005	11/4/2005	3
2	I.A.	f	70	20/4/2005	19/4/2005	18/4/2005	2
3	J.A.S.	m	53	19/5/2005	17/5/2005	9/5/2005	10
4	B.N.	f	63	3/6/2005	13/6/2005	6/6/2005	10
5	J.R.A.	m	55	17/6/2005	21/6/2005	11/6/2005	10
6	G.P.P.	f	65	1/7/2005	14/6/2005	27/6/2005	17
7	J.S.	m	59	23/6/2005	21/6/2005	20/6/2005	3
8	L.J.S.	m	81	8/7/2005	8/7/2005	6/7/2005	2
9	O.B.	m	68	28/7/2005	19/7/2005	20/7/2005	9
10	J.D.	m	83	6/7/2005	6/7/2005	6/7/2005	0
11	A.V.	f	65	14/7/2005	13/7/2005	13/7/2005	1
12	P.A.S.	m	51	3/8/2005	3/8/2005	27/7/2005	7
13	S.A.O.F.	m	55	31/8/2005	6/9/2005	24/8/2005	13
14	S.A.A.	f	66	26/8/2005	26/8/2005	24/8/2005	2
15	L.P.	f	59	14/9/2005	14/9/2005	14/9/2005	0
16	A.G.S.	f	67	25/8/2005	30/8/2005	14/9/2005	20
17	O.M.S.	f	69	10/9/2005	21/9/2005	21/9/2005	11
18	J.F.F.	m	67	5/9/2005	2/9/2005	31/8/2005	5
19	N.M.V.S.	f	72	2/9/2005	2/9/2005	31/8/2005	2
20	J.D.A.	f	72	9/9/2005	9/9/2005	31/8/2005	9
21	M.H.S.	m	78	15/9/2005	23/9/2005	21/9/2005	8
22	M.D.S.M	f	68	14/10/2005	14/10/2005	8/10/2005	6
23	D.F.	m	82	13/10/2005	7/10/2005	6/10/2005	7
24	T.N.M.	f	71	3/11/2005	26/10/2005	26/10/2005	8
25	V.O.G.	f	76	4/11/2005	1/11/2005	26/10/2005	9
26	C.S.R.	f	71	27/10/2005	26/10/2005	20/10/2005	7
27	L.O.A.	f	72	18/11/2005	11/11/2005	16/11/2005	7
28	A.A.	f	57	24/11/2005	9/11/2005	9/11/2005	15
29	M.D.A.	f	56	3/11/2005	8/11/2005	9/11/2005	6
30	J.D.	m	52	27/10/2005	8/11/2005	3/11/2005	12
31	E.S.	m	65	25/11/2005	23/11/2005	30/11/2005	7
32	W.F.A.	m	51	10/11/2005	16/11/2005	16/11/2005	6
33	M.A.O.	m	49	9/11/2005	11/11/2005	1/11/2005	10
34	J.R.	m	70	30/11/2005	23/11/2005	23/11/2005	7
35	O.P.	m	69	2/12/2005	29/11/2005	23/11/2005	9
36	A.C.V.	m	51	9/12/2005	6/12/2005	5/12/2005	4
37	M.C.	f	39	8/12/2005	14/12/2005	6/12/2005	8
38	V.A.M.	m	59	17/3/2006	10/3/2006	8/3/2006	9
39	J.F.	m	65	5/1/2006	1/2/2006	27/1/2006	27
40	R.S.	m	69	31/3/2006	17/3/2006	15/3/2006	16
41	I.G.S.	m	61	23/3/2006	22/3/2006	29/3/2006	7
42	N.B.	f	82	17/3/2006	15/3/2006	8/3/2006	9
43	Y.S.B.	f	68	30/3/2006	22/3/2006	22/3/2006	8
44	J.A.S. 2	m	70	3/3/2006	8/3/2006	8/3/2006	5
45	J.L.F.	f	72	20/3/2006	15/3/2006	15/3/2006	5
46	O.L.S.	m	61	24/3/2006	17/3/2006	22/3/2006	7
47	S.M.S.M	f	56	22/3/2006	24/3/2006	29/3/2006	7
48	L.Z.	m	56	29/3/2006	24/3/2006	21/3/2006	8
49	E.P.	f	58	22/3/2006	24/3/2006	14/3/2006	8

m= masculino; f=feminino; Intervalo entre exames (em dias);

ASD= arteriografia por subtração digital; USDC= ultra-sonografia com Doppler colorido;

ARMC= angiografia por ressonância magnética contrastada

8.2 - ANEXO C – Resumo das medidas de estenose obtidas nas ACI direita e a esquerda, nos diversos testes

Sujeito	Iniciais	ASD 2D DIREITA	ASD 3D DIREITA	USDC DIREITA	ARMC DIREITA
1	L.A.P.	0	0	15	0
2	I.A.	100	100	100	100
3	J.A.S.	0	0	0	0
4	B.N.	25	12	15	0
5	J.R.A.	5	5	60	21
6	G.P.P.	0	0	15	0
7	J.S.	8	0	40	0
8	L.J.S.	17	12	15	1
9	O.B.	97	97	82	97
10	J.D.	78	79	82	75
11	A.V.	100	100	100	100
12	P.A.S.	100	100	100	100
13	S.A.O.F.	34	42	40	0
14	S.A.A.	21	32	60	36
15	L.P.	20	0	40	0
16	A.G.S.	69	67	60	56
17	O.M.S.	76	74	82	75
18	J.F.F.	66	82	82	81
19	N.M.V.S.	16	10	15	16
20	J.D.A.	100	100	100	100
21	M.H.S.	6	0	15	0
22	M.D.S.M	100	100	100	100
23	D.F.	12	0	15	16
24	T.N.M.	58	79	82	60
25	V.O.G.	97	97	97	97
26	C.S.R.	37	48	60	55
27	L.O.A.	69	61	82	67
28	A.A.	9	1	15	0
29	M.D.A.	15	20	15	6
30	J.D.	100	100	100	100
31	E.S.	40	51	60	0
32	W.F.A.	3	0	15	10
33	M.A.O.	11	0	15	2
34	J.R.	100	100	100	100
35	O.P.	7	11	15	3
36	A.C.V.	46	43	60	53
37	M.C.	0	0	15	0
38	V.A.M.	59	58	60	65
39	J.F.	72	63	60	57
40	R.S.	6,7	0	15	0
41	I.G.S.	40	56	60	40
42	N.B.	40	40	82	35
43	Y.S.B.	27	32	60	30
44	J.A.S. 2	0	0	15	0
45	J.L.F.	60	30	60	35
46	O.L.S.	100	100	100	100
47	S.M.S.M	14	0	15	5
48	L.Z.	77		82	58
49	E.P.	97	97	100	97

Sujeito	Iniciais	ASD 2D ESQUERDA	ASD 3D ESQUERDA	USDC ESQUERDA	ARMC ESQUERDA
1	L.A.P.	100	100	100	100
2	I.A.	0	0	40	1
3	J.A.S.	0	0	0	0
4	B.N.	66	65	60	64,6
5	J.R.A.	10	15	15	20
6	G.P.P.	43	54	82	44
7	J.S.	22	11	40	16
8	L.J.S.	86	94,8	82	61,2
9	O.B.	11	0	15	0
10	J.D.	11	0	15	0
11	A.V.	9	0	15	0
12	P.A.S.	100	100	100	100
13	S.A.O.F.	100	100	100	100
14	S.A.A.	60	73	82	70
15	L.P.	10	0	40	13,7
16	A.G.S.	24	39	40	25,5
17	O.M.S.	82	62	82	62,1
18	J.F.F.	0	22	15	0
19	N.M.V.S.	83	92,5	82	70
20	J.D.A.	10	10	15	10
21	M.H.S.	43	41,7	15	31
22	M.D.S.M	90	90	82	78,6
23	D.F.	80	79	82	77,5
24	T.N.M.	38	35	40	37,5
25	V.O.G.	27	27	60	6,8
26	C.S.R.	70	59	82	66,7
27	L.O.A.	32	54	60	48,8
28	A.A.	50	32	60	65
29	M.D.A.	54	56	60	60
30	J.D.	66	53	60	66,7
31	E.S.	97	97	97	97
32	W.F.A.	97	97	97	97
33	M.A.O.	30	22	15	35,4
34	J.R.	59	55	82	37
35	O.P.	33	0	60	4
36	A.C.V.	64	47	60	52,9
37	M.C.	20	0	40	44,2
38	V.A.M.	5	5	15	0
39	J.F.	15	0	15	4
40	R.S.	52	52	82	30
41	I.G.S.	100	100	100	100
42	N.B.	6	0	15	1
43	Y.S.B.	9	22	15	10
44	J.A.S. 2	9	16	15	10
45	J.L.F.	3	0	15	8
46	O.L.S.	100	100	100	100
47	S.M.S.M	0	23	15	7
48	L.Z.	68	73,5	82	71,73
49	E.P.	88	92	82	58

9- Referências

AbuRahma AF, Robinson PA, Strickler DL, Alberts S, Young L. Proposed new duplex classification for threshold stenoses used in various symptomatic and asymptomatic carotid endarterectomy trials. *Ann Vasc Surg.* 1998; 12:349–358.

ACR Contrast Committee and the Subcommittee for MR Safety. Updated ACR Screening Recommendations on Gadolinium-Based MR Contrast Agents, Renal Disease Patients, and Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF). *American College of Radiology* 2007 [cited 08/06/2008]; Available from: http://www.acr.org/secondarymainmenucategories/quality_safety/mrsafety/recommendations_gadolinium-based.aspx

Ahn KJ, You WJ, Lee JH, Kang BJ, Kim YJ, Kim BS, Hahn ST. Re-circulation artefact at the carotid bulb can be differentiated from true stenosis. *Br J Radiol.* 2004;77:551-6.

Albuquerque, LC, Hoefel Filho, R, Marques, MB; Rohde, LE. Vulnerability of atherosclerotic carotid disease: changing paradigms. *Sci. Med.* 2006;16:38-48.

Alexandrov AV, Bladin CF, Maggisano R, Norris JW. Measuring carotid stenosis. Time for a reappraisal. *Stroke.* 1993;24:1292-6.

Alexandrov AV, Brodie DS, McLean A, Hamilton P, Murphy J, Burns PN. Correlation of peak systolic velocity and angiographic measurement of carotid stenosis revisited. *Stroke.* 1997;28:339-42.

American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, E. R. Bates, J. D. Babb, D. E. Casey Jr, C. U. Cates, G. R. Duckwiler, T. E. Feldman, *et al.* ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert Consensus Document on Carotid Stenting: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 126 - 70.

Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, Birnbaum SB, Brateman LF, Hevezi JM, Mettler FA, Morin RL, Pentecost MJ, Smith GG, Strauss KJ, Zeman RK; American College of Radiology. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol.* 2007;4:272-84.

Anderson CM, Lee RE, Levin DL, S de la Torre Alonso, and D Saloner. Measurement of internal carotid artery stenosis from source MR angiograms. *Radiology.* 1994; 193: 219-26.

Anson JA, Heiserman JE, Drayer BP, Spetzler RF. Surgical decision on the basis of magnetic resonance angiography of the carotid arteries. *Neurosurgery*. 1993;32:335-43.

Anxionnat R, Bracard S, Ducrocq X, Troussel Y, Launay L, Kerrien E, Braun M, Vaillant R, Scomazzoni F, Lebedinsky A, Picard L. Intracranial aneurysms: clinical value of 3D digital subtraction angiography in the therapeutic decision and endovascular treatment. *Radiology*. 2001;218:799-808.

Anxionnat R, Bracard S, Macho J, Da Costa E, Vaillant R, Launay L, Troussel Y, Romeas R, Picard L. 3D angiography. Clinical interest. First applications in interventional neuroradiology. *J Neuroradiol*. 1998;25:251-62.

Anzalone N, Scotti S, Vezzulli P. High relaxivity contrast agents in MR angiography of the carotid arteries. *Eur Radiol Suppl*. 2006; 16 [Suppl 7]:M27-M34.

Anzalone N, Scomazzoni F, Castellano R, Strada L, Righi C, Politi LS, Kirchin MA, Chiesa R, Scotti G. Carotid Artery Stenosis: Intraindividual Correlations of 3D Time-of-Flight MR Angiography, Contrast-enhanced MR Angiography, Conventional DSA, and Rotational Angiography for Detection and Grading. *Radiology*. 2005; 236:204-213.

Aoki S, Nakajima H, Kumagai H, Araki T. Dynamic contrast-enhanced MR angiography and MR imaging of the carotid artery: high-resolution sequences in different acquisition planes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(2):381-5.

Armstrong PA, Bandyk DF, Johnson BL, Shames ML, Zwiebel BR, Back MR. Duplex scan surveillance after carotid angioplasty and stenting: a rational definition of stent stenosis. *J Vasc Surg*. 2007;46:460-5.

Balzer JO, Loewe C, Davis K, Goyen M, Leiner T, Meaney JF, Pöckler-Schöniger C, Schulte-Altedorneburg G, Tombach B, Vosschenrich R, Wegener R. Safety of contrast-enhanced MR angiography employing gadobutrol 1.0 M as contrast material. *Eur Radiol*. 2003;13:2067-74.

Barbier C, Lefèvre F, Bui P, Denny P, Aiouaz C, Becker S. ARM des bifurcations carotidiennes su un appareil à 0,5 Tesla: étude comparative à l'angiographie numérisée. *J Radiol*. 2001;82:245-9.

Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. 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.

- Bartlett ES, Symons SP, Fox AJ. Correlation of carotid stenosis diameter and cross-sectional areas with CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(3):638-42.
- Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Quantification of carotid stenosis on CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(1):13-9.
- Beebe HG, Salles-Cunha SX, Scissons RP, *et al.* Carotid arterial ultrasound scan imaging: a direct approach to stenosis measurement. *J Vasc Surg*. 1999;29:838-44.
- Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, *et al.* Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet*. 1999;354:1594.
- Benes V, Netuka D, Mandys V, Vrabec M, Mohapl M, Benes V Jr, Kramar F. Comparison between degree of carotid stenosis observed at angiography and in histological examination. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004 Jul;146(7):671-7.
- Berman SS, Devine JJ, Erodes LS, Hunter GC. Distinguishing carotid artery pseudo-cclusion with color flow Doppler. *Stroke*. 1995;26:434-438.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;8:307-10.
- Bluemke DA, Stillman AE, Bis KG, Grist TM, Baum RA, D'Agostino R, Malden ES, Pierro JA, Yucel EK. Carotid MR angiography: phase II study of safety and efficacy for MS-325. *Radiology*. 2001; 219:114-22.
- Bluth EI, Sunshine JH, Lyons JB, Beam CA, Troxclair LA, Althans-Kopecky L, Crewson PE, Sullivan MA, Smetherman DH, Heidenreich PA, Neiman HL, Burkhardt JH. Power Doppler imaging: initial evaluation as a screening examination for carotid artery stenosis. *Radiology*. 2000;215:791-800.
- Bogousslavsky J, Van MG, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* .1988;19:1083-92.
- Bongartz G, Mayr M, Bilecen D. Magnetic resonance angiography (MRA) in renally impaired patients: When and how. *Eur J Radiol*. 2008;66:213-9.
- Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The Global Stroke Initiative. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 391-93.
- Borisch I, Horn M, Butz B, Zorger N, Draganski B, Hoelscher T, Bogdahn U, Link J. Preoperative evaluation of carotid artery stenosis: comparison of contrast-enhanced MR angiography and duplex sonography with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1117-22.

Bosanac Z, Miller RJ, Jain M. Rotational digital subtraction carotid angiography: technique and comparison with static digital subtraction angiography. *Clin Radiol*. 1998;53:682-7.

Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277-84.

Browman MW, Cooperberg PL, Harrison PB, Marsh JJ, Mallek N. Duplex ultrasonography criteria for internal carotid stenosis of more than 70% diameter: angiographic correlation and receiver operating characteristic curve analysis. *Can Assoc Radiol J*. 1995; 46:291–295.

Bucek RA, Reiter M, Koppensteiner I, Ahmadi R, Minar E, Lammer J. B-Flow Evaluation of Carotid Arterial Stenosis: Initial Experience. *Radiology*. 2002; 225: 295-9.

Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T, Mali WP, Kappelle LJ, Eikelboom BC, Van Der Graaf Y, Hunink MG. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology*. 2004;233:101-12.

Byrne JV, Colominas C, Hipwell J, Cox T, Noble JA, Penney GP, Hawkes DJ. Assessment of a technique for 2D-3D registration of cerebral intra-arterial angiography. *Br J Radiol*. 2004;77:123-8.

Carpenter JP, Lexa FJ, Davis JT. Determination of sixty percent or greater carotid artery stenosis by duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg*. 1995;22:697–703.

Carpenter JP, Lexa FJ, Davis JT. Determination of duplex doppler ultrasound criteria appropriate to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke*. 1996; 27:695–9.

Carr JC, Ma J, Desphande V, Pereles S, Laub G, Finn JP. High-resolution breath-hold contrast-enhanced MR angiography of the entire carotid circulation. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:543-9.

Carriero A, Scarabino T, Magarelli N, Marano R, Ambrosini R, Salvolini U, Bonomo L. High-resolution magnetic resonance angiography of the internal carotid artery: 2D vs 3D TOF in stenotic disease. *Eur Radiol*. 1998;8:1370-2.

Carroll TJ, Korosec FR, Petermann GM, Grist TM, Turski PA. Carotid bifurcation: evaluation of time-resolved three-dimensional contrast-enhanced MR angiography. *Radiology*. 2001;220:525-32.

Chervu A, Moore WS. Carotid endarterectomy without arteriography: personal series and review of the literature. *Ann Vasc Surg*.1994;8:296-302.

Chahwan S, Miller MT, Pigott JP, Whalen RC, Jones L, Comerota AJ. Carotid artery velocity characteristics after carotid artery angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2007;45:523-6.

Chen JC, Salvian AJ, Taylor DC, *et al*. Predictive ability of duplex ultrasonography for internal carotid artery stenosis of 70%–99%: a comparative study. *Ann Vasc Surg*.1998;12:244.

Chung T. Magnetic resonance angiography of the body in pediatric patients: experience with a contrast-enhanced time-resolved technique. *Pediatr Radiol*. 2005;35: 3–10.

Chuah KC, Stuckey SL, Berman IG. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography: detection with diffusion-weighted imaging. *Australas Radiol*. 2004;48:133–8.

Cina CS, Clase CM, Haynes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: a systematic review. *J Vasc Surg*. 1999;30:606-17.

Clevert DA, Johnson T, Michaely H, Jung EM, Flach PM, Strautz TI, Clevert DA, Reiser M, Schoenberg SO. High-grade stenoses of the internal carotid artery: comparison of high-resolution contrast enhanced 3D MRA, duplex sonography and power Doppler imaging. *Eur J Radiol*. 2006;60:379-86.

Collins P, McKay I, Rajagoplan S, *et al*., Is carotid duplex scanning sufficient as the sole investigation prior to carotid endarterectomy? *Br J Radiol* .2005;78, 1034.

Cooperative study between ASITN, ASNR, and SCVIR. Quality improvement guidelines for adult diagnostic neuroangiography. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:146-50.

Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:763–5.

Cuffe RL, Rothwell PM. Effect of nonoptimal imaging on the relationship between the measured degree of symptomatic carotid stenosis and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(7):1785-91.

Curley PJ, Norrie L, Nocholson A, Galloway JM, Wilkinson AR. Accuracy of carotid duplex is laboratory specific and must be determined by internal audit. *Eur J Vasc Endovasc Surg* .1998; 15:511–4.

Datasus. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Banco de dados do sistema único de saúde (SUS) 2005 [cited 08/06/2008]; Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/dados/cid10_indice.htm

Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:967-72.

Dawkins AA, Evans AL, Wattam J, Romanowski CA, Connolly DJ, Hodgson TJ, Coley SC. Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2,924 consecutive procedures. *Neuroradiology*. 2007;49:753-9.

De Marco JK, Nesbit GM, Wesbey GE, Richardson D. Prospective evaluation of extracranial carotid stenosis: MR angiography with maximum-intensity projections and multiplanar reformation compared with conventional angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 ;163:1205-12.

Dean BL, Borden N. Conventional angiography. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1996;6:843-851.

Dix JE, McNulty BJ, Kalimes DF. Frequency and significance of a small distal ICA in carotid stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:1215–1218.

Edwards JH, Kricheff II, Riles T, Imparato A. Angiographically undetected ulceration of the carotid bifurcation as a cause of embolic stroke. *Radiology*. 1979;132:369-73.

Elgersma OE, Buijs PC, Wust AF, van der Graaf Y, Eikelboom BC, Mali WP. Maximum internal carotid arterial stenosis: assessment with rotational angiography versus conventional intraarterial digital subtraction angiography. *Radiology*. 1999;213:777-83.

Elgersma OE, Wust AF, Buijs PC, van Der Graaf Y, Eikelboom BC, Mali WP. Multidirectional depiction of internal carotid arterial stenosis: three-dimensional time-of-flight MR angiography versus rotational and conventional digital subtraction angiography. *Radiology*. 2000;216:511-6.

Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJ. Carotid artery stenosis: external validity of the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial measurement method. *Radiology*. 1997; 204: 229-233.

El-Saden SM, Grant EG, Hathout GM, Zimmerman PT, Cohen SN, Baker JD. Imaging of the internal carotid artery: the dilemma of total versus near total occlusion. *Radiology*. 2001;221:301-8.

Estol C, Claasen D, Hirsch W, Wechsler L, Moossy J. Correlative angiographic and pathologic findings in the diagnosis of ulcerated plaques in the carotid artery. *Arch Neurol*. 1991;48:692-4.

European Carotid Surgery Trials Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*. 1991;337:1235-43.

Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-8.

FDA. Information for Healthcare Professionals Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging (marketed as Magnevist, MultiHance, Omniscan, OptiMARK, ProHance). U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Web site 2007 [cited 08/06/2008]; Available from: http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705.htm

Fellner FA, Fellner C, Wutke R, Lang W, Laub G, Schmidt M, Janka R, Denzel C, Bautz W. Fluoroscopically triggered contrast-enhanced 3D MR DSA and 3D time-of-flight turbo MRA of the carotid arteries: first clinical experiences in correlation with ultrasound, x-ray angiography, and endarterectomy findings. *Magn Reson Imaging*. 2000; 18:575-85.

Fenchel M, Nael K, Seeger A, Kramer U, Saleh R, Miller S. Whole-body magnetic resonance angiography at 3.0 Tesla. *Eur Radiol*. 2008; 18 :1473-83.

Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, *et al*. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19:547-54.

Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:2086-94.

Fox, AJ. How to measure carotid stenosis. *Radiology*. 1993; 186:316-8.

Fragata I, Galo S, Manita M, Ferreira S, Reis J. [Prevalence of carotid artery disease in an ischemic stroke population: role of Doppler ultrasonography][Article in Portuguese]. *Acta Med Port*. 2006;19:446-50.

Fürst G, Saleh A, Wenserski F, Malms J, Cohnen M, Aulich A, Neumann-Haefelin T, Schroeter M, Steinmetz H, Sitzler M. Reliability and validity of noninvasive imaging of internal carotid artery pseudo-occlusion. *Stroke*. 1999;30:1444-9.

- Gagliardi RJ, André C, Fukujima MM, Melo-Souza SE, Zétola VF. Abordagem da doença carotídea na fase aguda do acidente vascular cerebral. Opinião Nacional. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:709-12.
- Gagliardi, RJ, Damiani, IT, Menoncello, R, Ribeiro, MCSA. Spontaneous extracranial carotid atherosclerosis evolution in asymptomatic individuals: a three-year prospective study. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2004;62:613-7.
- Gailloud P, Oishi S, Carpenter J, Murphy KJ. Three-dimensional digital angiography: new tool for simultaneous three-dimensional rendering of vascular and osseous information during rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:571-3.
- Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:614-7.
- Gauvrit JY, Leclerc X, Vermandel M, Lubicz B, Desprez D, Lejeune JP, Rousseau J, Pruvo JP. 3D rotational angiography: use of propeller rotation for the evaluation of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:163-5.
- Geroulakos G, Domjan J, Nicolaides A, Stevens J, Labropoulos N, Ramaswami G, Belcaro G, Mansfield A. Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography. *J Vasc Surg*. 1994;20:263-6.
- Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermatopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:209-12.
- Gil-Peralta A, González A, González-Marcos JR, Mayol A, Boza F, Ruano J, Cayuela A. Internal carotid artery stenting in patients with symptomatic atheromatous pseudo-occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 Suppl 1:105-12.
- Goldberg HI, Atlas SW, Mishkin MM, Broderick M, Listerud J. Comparison of high-resolution 3D and 2D time-of-flight MR angiography with conventional arteriography for evaluation of carotid artery bifurcation stenoses. *Radiology*. 1993;189 (P): 242.
- Goldenstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Circulation*. 2001; 103: 163-82.
- Goldfarb JW, Prasad PV, Griswald MA, Edelman RR. Dynamic three-dimensional magnetic resonance abdominal angiography and perfusion: implementation and preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 11:201-7.

Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, Carroll BA, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg BS, Katanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak JF, Rholl KS, Wooster DL, Zierler RE. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis - Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229:340-6.

Grant EG, Duerinckx AJ, El Saden SM, Melany ML, Hathout GM, Zimmerman PT, Marumoto AK, Cohen SN, Baker JD. Ability to use duplex US to quantify internal carotid arterial stenoses: fact or fiction? *Radiology*. 2000;214:247-52.

Grant EG, Duerinckx AJ, El Saden S, et al. Doppler sonographic parameters for detection of carotid stenosis: is there an optimum method for their selection? *AJR Am J Roentgenol*. 1999; 172:1123-1129.

Green NE, Chen SY, Messenger JC, Groves BM, Carroll JD. Three-dimensional vascular angiography. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:104-42.

Greiner C, Wassmann H, Palkovic S, Gauss C. Revascularization procedures in internal carotid artery pseudo-occlusion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146:237-43.

Grist TM, Thornton, FJ. Magnetic resonance angiography in children: technique, indications, and imaging findings. *Pediatr Radiol*. 2005; 35: 26-39

Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1104-8.

Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO, Spitznagel EL, Powers WJ. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA*. 1998;280(12):1055-60.

Gurgel GA. Isquemia cerebral de origem extracraniana: diagnóstico e tratamento clínico. In: Pitta GBB, Castro AA, editores. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003.

Hankey GJ, Warlow CP. Symptomatic carotid ischaemic events: safest and most cost effective way of selecting patients for angiography before carotid endarterectomy. *BMJ*. 1990;300:1485-91.

Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990;21:209-22.

Hartmann, LGC, Wolosker AMB, D'ippolito G, Borri ML. Angio-rm das artérias carótidas e vertebrais: análise de diferentes técnicas de volume e diluição de contraste em aparelho de 1,0 T e gradiente de 15 mT/m. *Radiol Bras*. 2001;34:201-5.

Hathout GM, Duh MJ, El-Saden SM. Accuracy of contrast-enhanced MR angiography in predicting angiographic stenosis of the internal carotid artery: linear regression analysis. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:1747-56.

Hathout GM, Fink JR, El-Saden SM, Grant EG. Sonographic NASCET index: a new doppler parameter for assessment of internal carotid artery stenosis. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:68-75.

Henderson R, Eliasziw M, Fox AJ, *et al*. The importance of angiographically defined collateral circulation in patients with severe carotid stenosis. *Stroke* 2000;31:128–132.

Herborn CU, Lauenstein TC, Ruehm SG, *et al*. Intraindividual comparison of gadopentetate dimeglumine, gadobenate dimeglumine, and gadobutrol for pelvic 3D magnetic resonance angiography. *Invest Radiol*. 2003;38:27–33.

Herold T, Paetzel C, Völk M, Bachthaler M, Zorger N, Feuerbach S, Strotzer M, Lenhart M. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the carotid arteries: influence of injection rates and volumes on arterial-venous transit time. *Invest Radiol*. 2004;39:65-72.

Hobson RW II, Weiss DG, Fields WS, *et al*. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328:221-7.

Hoff DJ, Wallace MC, terBrugge KG, Gentili F. Rotational angiography assessment of cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:1945-8.

Holden A, Hope JK, Osborne M, Moriarty M, Lee K. Value of a contrast agent in equivocal carotid ultrasound studies: pictorial essay. *Australas Radiol*. 2000;44:253-60.

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.

Hoogeveen RM, Bakker CJ, Viergever MA. Phase-derivative analysis in MR angiography: reduced Venc dependency and improved vessel wall detection in laminar and disturbed flow. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7:321–30.

Hunink MG, Polak JF, Barlan MM, O’Leary DH. Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters. *Am J Roentgenol*. 1993; 160:619–25.

Huston J 3rd, Fain SB, Riederer SJ, Wilman AH, Bernstein MA, Busse RF. Carotid arteries: maximizing arterial to venous contrast in fluoroscopically triggered contrast-enhanced MR angiography with elliptic centric view ordering. *Radiology*. 1999;211:265-73.

Huston J 3rd, Fain SB, Wald JT, Luetmer PH, Rydberg CH, Covarrubias DJ, Riederer SJ, Bernstein MA, Brown RD, Meyer FB, Bower TC, Schleck CD. Carotid artery: elliptic centric contrast-enhanced MR angiography compared with conventional angiography. *Radiology*. 2001;218:138-43.

Huston J III, James EM, Brown RD Jr, et al. Redefined duplex ultrasonographic criteria for diagnosis of carotid artery stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75:1133–1140.

Huston J 3rd, Lewis BD, Wiebers DO, Meyer FB, Riederer SJ, Weaver AL. Carotid artery: prospective blinded comparison of two-dimensional time-of-flight MR angiography with conventional angiography and duplex US. *Radiology*. 1993;186:339-44.

Hyde DE, Fox AJ, Gulka I, Kalapos P, Lee DH, Pelz DM, Holdsworth DW. Internal carotid artery stenosis measurement: comparison of 3D computed rotational angiography and conventional digital subtraction angiography. *Stroke*. 2004;35(12):2776-81.

Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. 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.

Johnston DCC, Goldstein LB Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology* 2001; 56(8): 1009 - 1015.

Jourdan C, Heverhagen JT, Knopp MV. Dose comparison of single- vs. double-dose in contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the carotid arteries: Intraindividual cross-over blinded trial using Gd-DTPA. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:557-63.

Jung EM, Kubale R, Ritter G, Gallegos MT, Jungius KP, Rupp N, Clevert DA. Diagnostics and characterisation of preocclusive stenoses and occlusions of the internal carotid artery with B-flow. *Eur Radiol*. 2007;17:439-47.

Kallen AJ, Jhung MA, Cheng S, Hess T, Turabelidze G, Abramova L, Arduino M, Guarner J, Pollack B, Saab G, Patel PR. Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: a case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:966-75.

Kato K, Tomura N, Sakuma I, Watarai J. Ischemic lesions related to cerebral angiography: evaluation by diffusion weighted MR imaging. *Neuroradiology*. 2004;45:39–43.

Keberle M, Jenett M, Wittenberg G, Kessler C, Beissert M, Hahn D. [Comparison of 3D power Doppler ultrasound, color Doppler ultrasound and digital subtraction angiography in carotid stenosis]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 2001;173:133–8.

Kihara, EN, Andrioli MSD, Zukerman E, Peres MFP, *et al*. Endovascular treatment of carotid artery stenosis: retrospective study of 79 patients treated with stenting and angioplasty with and without cerebral protection devices. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2004;4:1012-15.

Kim DY, Park JW. Visualization of the internal carotid artery using MRA images. *Magn Reson Imaging* .2005;23:27–33.

Kim JK, Farb RI, Wright GA. Test bolus examination in the carotid artery at dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *Radiology*. 1998;206:283-9.

Kirchin MA, Runge VM. Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging - Safety Update. *Top Magn Reson Imaging*. 2003;14:426–35.

Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, *et al*. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005;36:720-3.

Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA, van Gijn J. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke*. 1997;28:2084-93.

Klijn CJ, Kappelle LJ, van der Zwan A, van Gijn J, Tulleken CA. Excimer laser-assisted high-flow extracranial/intracranial bypass in patients with symptomatic carotid artery occlusion at high risk of recurrent cerebral ischemia: safety and long-term outcome. *Stroke*. 2002;33:2451-8.

Klijn CJ, van Buren PA, Kappelle LJ, Tulleken CA, Eikelboom BC, Algra A, van Gijn J. Outcome in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19:579-86.

Knopp MV, Giesel FL, Von Tengg-Kobligk H, *et al*. Contrast-enhanced MR angiography of the run-off vasculature: intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 2003;17:694–702.

Knopp MV, Schoenberg SO, Rehm C, *et al*. Assessment of gadobenate dimeglumine for magnetic resonance angiography: phase I studies. *Invest Radiol*. 2002;37:706–15.

Koga M, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Diagnosis of internal carotid artery stenosis greater than 70% with power Doppler duplex sonography. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:413–7.

Kollias SS, Binkert CA, Ruesch S, Valavanis A. Contrast-enhanced MR angiography of the supra-aortic vessels in 24 seconds: a feasibility study. *Neuroradiology*. 1999;41:391-400.

Kono Y, Pinnell SP, Sirlin CB, Sparks SR, Georgy B, Wong W, Mattrey RF. Carotid arteries: contrast-enhanced US angiography--preliminary clinical experience. *Radiology*. 2004;230:561-8.

Koran LM. The reliability of clinical methods, data and judgments (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;293:642-646. a

Koran LM. The reliability of clinical methods, data and judgments (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;293:695-701. b

Korosec FR, Frayne R, Grist TM, Mistretta CA. Time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography. *Magn Reson Med*. 1996; 36:345–51.

Korteweg MA, Kerkhoff H, Bakker J, Elgersma OE. Efficacy of patient selection strategies for carotid endarterectomy by contrast-enhanced MRA on a 1 T machine and duplex ultrasound in a regional hospital. *Clin Radiol*. 2008;63:174-83.

Krinsky G, Maya M, Rofsky N, *et al*. Gadolinium enhanced 3D MRA of the aortic arch vessels in the detection of atherosclerotic cerebrovascular occlusive disease. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22:167–78.

Kuntz KM, Skillman JJ, Whittemore AD, Kent KC. Carotid endarterectomy in asymptomatic patients--is contrast angiography necessary? A morbidity analysis. *J Vasc Surg*. 1995;22:706-14.

Lal BK, Hobson RW 2nd, Goldstein J, Chakhtoura EY, Durán WN. Carotid artery stenting: is there a need to revise ultrasound velocity criteria? *J Vasc Surg*. 2004;39:58-66.

Lal BK, Hobson RW 2nd, Tofighi B, Kapadia I, Cuadra S, Jamil Z. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg*. 2008;47:63-73.

Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, Sacks C, Jadue L, Salinas R. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 362–72.

Leclerc X, Gauvrit JY, Nicol L, Pruvo JP. Contrast-enhanced MR angiography of the craniocervical vessels: a review. *Neuroradiology*. 1999;41:867-74.

Lee DH, Gao F, Rankin RN, *et al.* Duplex and color Doppler flow sonography of occlusion and near occlusion of the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1267-1274.

Lee VS, Hertzberg BS, Kliewer MA, Carroll BA. Assessment of Stenosis: Implications of Variability of Doppler Measurements in Normal-appearing Carotid Arteries. *Radiology*. 1999; 212: 493.

Lee VS, Hertzberg BS, Workman MJ, Smith TP, Kliewer MA, DeLong DM, Carroll BA. Variability of Doppler US Measurements along the Common Carotid Artery: Effects on Estimates of Internal Carotid Arterial Stenosis in Patients with Angiographically Proved Disease. *Radiology*. 2000; 214: 387.

Lell M, Fellner C, Baum U, Hothorn T, Steiner R, Lang W, Bautz W, Fellner FA. Evaluation of carotid artery stenosis with multisection CT and MR imaging: influence of imaging modality and postprocessing. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:104-10.

Lenhart M, Framme N, Völk M, Strotzer M, Manke C, Nitz WR, Finkenzeller T, Feuerbach S, Link J. Time-resolved contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the carotid arteries: diagnostic accuracy and inter-observer variability compared with selective catheter angiography. *Invest Radiol*. 2002;37:535-41.

Leung DA, McKinnon GC, Davis CP, *et al.* Breathhold, contrast-enhanced, three-dimensional MR angiography. *Radiology*. 1996;200:569-571.

Lotufo, PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *Sao Paulo Med J*. 2005;123:3-4.

Marckmann P. Nephrogenic systemic fibrosis: epidemiology update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:315-9.

Mattos MA, Hodgson KJ, Faught WE, Mansour A, Barkmeier LD, Ramsey DE, *et al.* Carotid endarterectomy without angiography: is color-flow duplex scanning sufficient? *Surgery*. 1994;116:776-83.

Melhem ER, Caruthers SD, Faddoul SG, Tello R, Jara H. Use of three-dimensional MR angiography for tracking a contrast bolus in the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:263-6

Modaresi KB, Cox TC, Summers PE, Jarosz JM, Verma H, Taylor PR, Padayachee TS. Comparison of intra-arterial digital subtraction angiography, magnetic resonance

angiography and duplex ultrasonography for measuring carotid artery stenosis. *Br J Surg.* 1999;86:1422-6.

Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, *et al.* Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation.* 2003;107:3047-52.

Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, *et al.* Correlation of North American symptomatic carotid endarterectomy trial (NASCET) angiographic definition of 70% to 99% internal carotid artery stenosis with duplex scanning. *J Vasc Surg.* 1993; 17:152-7.

Moneta GL, Edwards JM, Papanicolaou G, Hatsukami T, Taylor LM Jr, Strandness DE Jr, Porter JM. Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis: duplex criteria for discriminating 60% to 99% stenosis. *J Vasc Surg.* 1995;21:989-94.

Montgomery ML, Case RS. Magnetic resonance imaging of the vascular system: a practical approach for the radiologist. *Top Magn Reson Imaging.* 2003;14:376-85.

Moore W. Guidelines for carotid endarterectomy: a multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Stroke* 1995;26:188-201.

Moore WS. For severe carotid stenosis found on ultrasound, further arterial evaluation is unnecessary. *Stroke.* 2003;34:1816-7.

Moreira RCR, Goes Junior DCA, Stanischesk IC, Timi JRR, Martins M, Vidal E, Abrão E. Endarterectomia de Carótida sem arteriografia: experiência inicial. *Cir. Vasc. Angiol.* 1996;12:161-5.

Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, Eliasziw M, Barnett HJ, Grotta JC. The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Neurology.* 1997 Apr;48(4):911-5.

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.

Muhs BE, Gagne P, Wagener J, Baker J, Ortega MR, Adelman MA, Cayne NS, Rockman CB, Maldonado T. Gadolinium-enhanced versus time-of-flight magnetic resonance angiography: what is the benefit of contrast enhancement in evaluating carotid stenosis? *Ann Vasc Surg.* 2005; 19:823-8.

Nael K, Villablanca JP, Pope WB, McNamara TO, Laub G, Finn JP. Supraaortic arteries: contrast-enhanced MR angiography at 3.0 T--highly accelerated parallel acquisition for improved spatial resolution over an extended field of view. *Radiology*. 2007;242:600-9.

Neale ML, Chambers JL, Kelly AT, et al. Reappraisal of duplex criteria to assess significant carotid stenosis with special reference to reports from the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial and the European Carotid Surgery Trial. *J Vasc Surg*. 1994; 20:642-649.

Nederkoorn PJ, Elgersma OE, van der Graaf Y, Eikelboom BC, Kappelle LJ, Mali WP. Carotid artery stenosis: accuracy of contrast-enhanced MR angiography for diagnosis. *Radiology*. 2003;228:677-82. a

Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Eikelboom BC, van der Lugt A, Bartels LW, Mali WP. Time-of-flight MR angiography of carotid artery stenosis: does a flow void represent severe stenosis? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:1779-84.

Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:1324-32. b

Netuka D, Benes V, Mandys V, Hlásenská J, Burkert J, Benes V Jr. Accuracy of angiography and Doppler ultrasonography in the detection of carotid stenosis: a histopathological study of 123 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148:511-20.

Nicolaides AN, Shifrin EG, Bradbury A, et al. Angiography and duplex grading of internal carotid stenosis: can we overcome the confusion? *J Endovasc Surg*. 1996; 3:158-65.

Nonent M, Serfaty JM, Nighoghossian N, Rouhart F, Derex L, Rotaru C, Chirossel P, Guias B, Heautot JF, Gouny P, Langella B, Buthion V, Jars I, Pachai C, Veyret C, Gauthrit JY, Lamure M, Douek PC; CARMEDAS Study Group. Concordance rate differences of 3 noninvasive imaging techniques to measure carotid stenosis in clinical routine practice: results of the CARMEDAS multicenter study. *Stroke*. 2004;35:682-6.

Norris JW, Morriello F, Rowed DW, et al. Vascular imaging before carotid endarterectomy. *Stroke*. 2003;34:E16.

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.

Padayachee TS, Cox TCS, Modaresi KB, Colchester ACF, Taylor PR. The measurement of internal carotid artery stenosis: comparison of duplex with digital subtraction angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997; 13:180–85.

Pan XM, Saloner D, Reilly LM, Bowersox JC, Murray SP, Anderson CM, Gooding GA, Rapp JH. Assessment of carotid artery stenosis by ultrasonography, conventional angiography, and magnetic resonance angiography: correlation with ex vivo measurement of plaque stenosis. *J Vasc Surg*. 1995;21:82–8.

Pardo RCF, Rodríguez CAS, Restrepo FAC. Endarterectomía carotídea: resultados perioperatorios y a mediano plazo, experiencia institucional / Carotid endarterectomy: perioperative at medium term follow-up and institutional experience. *Rev. Colomb. Cir*. 2006;21:29–38.

Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lempert TE, Dowd CF, Halbach VV. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. *Radiology*. 2000;217:26–41.

Polak JF, Bajakian RL, O'Leary DH, Anderson MR, Donaldson MC, Jolesz FA. Detection of internal carotid artery stenosis: comparison of MR angiography, color Doppler sonography, and arteriography. *Radiology*. 1992; 182: 35.

Powers WJ. Carotid arteriography: still golden after all these years? *Neurology*. 2004;62(8):1246–7.

Powers WJ, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO, Grubb RL Jr. Benign prognosis of never-symptomatic carotid occlusion. *Neurology*. 2000 22;54:878–82.

Prasad SR, Jagirdar J. Nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermopathy: a primer for radiologists. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32:1–3.

Prince MR. Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology*. 1994;191:155–64.

Py MO, André C, Azevedo FS. Comparison between the NASCET method and subjective visual impression in the evaluation of internal carotid artery stenosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:672–5. a

Py MO, André C, Azevedo FS, Domingues RC, Salomão RF. Internal carotid stenosis – comparison of duplex-scan and magnetic resonance angiography with digital subtraction angiography. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:665–71. b

Quest DO. Stroke: A selective history. *Neurosurgery*. 1990; 27:440–5.

Randoux B, Marro B, Koskas F, Duyme M, Sahel M, Zouaoui A, Marsault C. Carotid artery stenosis: prospective comparison of CT, three-dimensional gadolinium-enhanced MR, and conventional angiography. *Radiology*. 2001;220:179-85.

Remonda L, Heid O, Schroth G. Carotid artery stenosis, occlusion, and pseudo-occlusion: first-pass, gadolinium-enhanced, three-dimensional MR angiography--preliminary study. *Radiology*. 1998;209(1):95-102.

Remonda L, Senn P, Barth A, *et al*. Contrast-Enhanced 3D MR Angiography of the carotid artery: comparison with conventional digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:213-9.

Riederer SJ, Bernstein MA, Breen JF, Busse RF, Ehman RL, Fain SB, Hulshizer TC, Iii JH, King BF, Kruger DG, Rossman PJ, Shah S. Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography with real-time fluoroscopic triggering: design specifications and technical reliability in 330 patient studies. *Radiology*. 2000;215:584-93.

Robinson ML, Sacks D, Perlmutter GS, Marinelli DL. Diagnostic criteria for carotid duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151:1045-9.

Rofsky NM, Adelman MA. Gadolinium-enhanced MR angiography of the carotid arteries: a small step, a giant leap? *Radiology*. 1998;209:31-4.

Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-146.

Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 2nd ed. Boston: PWS Publishers, 1986.

Rothwell PM. For severe carotid stenosis found on ultrasound, further arterial evaluation prior to carotid endarterectomy is unnecessary: the argument against. *Stroke*. 2003;34:1817-9. c

Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, *et al*. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773-83.

Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of

pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Stroke Prevention Research Unit, University Department. *Lancet*. 2003 11;361(9352):107-16. a

Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. *Stroke*. 1994;25:2435-9. a

Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Warlow CP. Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. *Stroke*. 1994;25:2440-4. b

Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003;34:514-523. b

Rundek T, Sacco RL. Outcome following Stroke. In: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Lippincot & Raven 2003; p. 414.

Saam T, Ferguson MS, Yarnykh V, *et al*. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:234-9.

Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Willfort A, Haumer M, Nachtmann T, Müllner M, Lang W, Ahmadi R, Minar E. Quantification of internal carotid artery stenosis with duplex US: Comparative analysis of different flow velocity criteria. *Radiology*. 2004; 232: 431-9.

Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurol*. 1994;44: 626- 34.

Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243:148-57.

Scarabino T, Carriero A, Magarelli N, Florio F, Giannatempo GM, Bonomo L, Salvolini U. MR angiography in carotid stenosis: a comparison of three techniques. *Eur J Radiol*. 1998;28:117-25.

Scarabino T, Carriero A, Giannatempo GM, Marano R, De Matthaeis P, Bonomo L, Salvolini U. Contrast-enhanced MR angiography (CE MRA) in the study of the carotid stenosis: comparison with digital subtraction angiography (DSA). *J Neuroradiol*. 1999;26:87-91.

Schneider PA, Silva MB Jr, Bohannon WT, Kasirajan K, Caps MT, Nelken N, Santana D. Safety and efficacy of carotid arteriography in vascular surgery practice. *J Vasc Surg.* 2005;41:238-45.

Serfaty JM, Chirossel P, Chevallier JM, Ecochard R, Froment JC, Douek PC. Accuracy of three-dimensional gadolinium enhanced MR angiography in the assessment of extracranial carotid artery disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:455-63.

Seymour HR, Matson MB, Belli AM, Morgan R, Kyriou J, Patel U. Rotational digital subtraction angiography of the renal arteries: technique and evaluation in the study of native and transplant renal arteries. *Br J Radiol.* 2001;74:134-41.

Slosman F, Stolpen AH, Lexa FJ, Schnall MD, Langlotz CP, Carpenter JP, Goldberg HI. Extracranial atherosclerotic carotid artery disease: evaluation of non-breath-hold three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:489-95.

Soares, JC. Principios básicos de física em radiodiagnóstico. São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia; 2002.

Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normatizaciones y Consensos; Sociedad Neurológica Argentina. Consenso de estenosis carotídea / Carotid stenosis consensus. *Rev. Argent. Cardiol.* 2006;74:160-74.

Soulez G, Therasse E, Robillard P, Fontaine A, Denbow N, Bourgouin P, Oliva VL. The value of internal carotid systolic velocity ratio for assessing carotid artery stenosis with Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172:207-12.

Souza LV, Castro CC, Cerri GG. Avaliação da aterosclerose carotídea por intermédio de ultra-sonografia e ressonância magnética. *Radiol Bras.* 2005;38:81-94.

Spinosa DJ, Kaufmann JA, Hartwell GD. Gadolinium chelates in angiography and interventional radiology: a useful alternative to iodinated contrast media for angiography. *Radiology.* 2002;223:319-25.

Staikov IN, Arnold M, Mattle HP, Remonda L, Sturzenegger M, Baumgartner RW, Schroth G. Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for assessing carotid stenosis. European Carotid Surgery Trial. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *J Neurol.* 2000;247:681-6.

Staikov IN, Nedeltchev K, Arnold M, Remonda L, Schroth G, Sturzenegger M, Herrmann C, Rivoir A, Mattle HP. Duplex sonographic criteria for measuring carotid stenoses. *J Clin Ultrasound.* 2002;30:275-81.

Stanziale SF, Wholey MH, Boules TN, Selzer F, Makaroun MS. Determining in-stent stenosis of carotid arteries by duplex ultrasound criteria. *J Endovasc Ther.* 2005;12:346-53.

Streifler JY, Eliasziw M, Fox AJ, Benavente OR, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Angiographic detection of carotid plaque ulceration. Comparison with surgical observations in a multicenter study. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke.* 1994;25:1130-2.

Summers PE, Jarosz JM, Markus H. MR angiography in cerebrovascular disease. *Clin Radiol.* 2001;56:437-56.

Sundgren PC, Sundén P, Lindgren A, Lanke J, Holtås S, Larsson EM. Carotid artery stenosis: contrast-enhanced MR angiography with two different scan times compared with digital subtraction angiography. *Neuroradiology.* 2002;44:592-9.

Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. *Radiographics.* 2005;25:1561-75.

Tanoue S, Kiyosue H, Kenai H, Nakamura T, Yamashita M, Mori H. Three-dimensional reconstructed images after rotational angiography in the evaluation of intra-cranial aneurysms: surgical correlation. *Neurosurgery.* 2000;47:866-71.

Tatli S, Lipton MJ, Davison BD, Skorstad RB, Yucel EK. MR imaging of aortic and peripheral vascular disease. *Radiographics.* 2003;23:S59-78.

Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, Masuo O, Tsumoto T, Yamaga H, Itakura T. Endovascular treatment for pseudo-occlusion of the internal carotid artery. *Neurosurgery.* 2006;59:301-9; discussion 301-9.

Thanvi B, Robinson T. Complete occlusion of extracranial internal carotid artery: clinical features, pathophysiology, diagnosis and management. *Postgrad. Med. J.* 2007; 83(976): 95 - 99.

The (NASCET) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Steering Committee. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patients characteristics and progress. *Stroke.* 1991;22:711-20.

Theodotou BC, Whaley R, Mahaley MS. Complications following transfemoral cerebral angiography for cerebral ischemia: report of 159 angiograms and correlation with surgical risk. *Surg Neurol.* 1987;28:90-92.

Thron A, Voigt K. Rotational cerebral angiography: procedure and value. *American Journal of Neuroradiology.* 1983;4:298-291.

Timaran CH, Rosero EB, Valentine RJ, Modrall JG, Smith S, Clagett GP. Accuracy and utility of three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography in planning carotid stenting. *J Vasc Surg*. 2007;46:257-63.

Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR, Hier DB. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23:486-91.

Torvik A. Patologia de la Aterosclerosis de la carótida. In: Martin R, Vasquez J. *Ateromatosis carotídea y enfermedad vascular*. Barcelona:PRODISA; 1991.

Tumelero, RT; Duda, NT; Tognon, AP. Indicações e resultados das intervenções percutâneas em artérias carótidas / Indication and results of percutaneous interventions in carotid arteries. *Rev. bras. cardiol. Invasiva*. 2007;15:151-9.

Unterweger M, Froehlich JM, Kubik-Huch RA, Seifert B, Birrer M, Huber T, Otto R. Dose optimization of contrast-enhanced carotid MR angiography. *Eur Radiol*. 2005;15:1797-805.

U-King-Im JM, Trivedi R, Cross J, Higgins N, Graves M, Kirkpatrick P, Antoun N, Gillard JH. Conventional digital subtraction x-ray angiography versus magnetic resonance angiography in the evaluation of carotid disease: patient satisfaction and preferences. *Clin Radiol*. 2004;59:358-63. a

U-King-Im JM, Trivedi RA, Cross JJ, Higgins NJ, Hollingworth W, Graves M, Joubert I, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH. Measuring carotid stenosis on contrast-enhanced magnetic resonance angiography: diagnostic performance and reproducibility of 3 different methods. *Stroke*. 2004;35:2083-8. b

Vanninen RL, Manninen HI, Partanen PL, Vainio PA, Soimakallio S. Carotid artery stenosis: clinical efficacy of MR phase-contrast flow quantification as an adjunct to MR angiography. *Radiology*. 1995; 194: 459.

Voigt K, Stoeter P, Peterson D. Rotational cerebral roentgenography. I. Evaluation of the technical procedure and diagnostic application with model studies. *Neuroradiology* 1975;10:95-100.

Wardlaw JM, Lewis SC. Carotid stenosis measurement on colour Doppler ultrasound: Agreement of ECST, NASCET and CCA methods applied to ultrasound with intra-arterial angiographic stenosis measurement. *European Journal of Radiology*. 2005; 56:205–11.

Watanabe Y, Dohke M, Okumura A, Amoh Y, Ishimori T, Oda K, Hayashi T, Hiyama A, Dodo Y. Dynamic subtraction contrast-enhanced MR angiography: technique, clinical applications, and pitfalls. *Radiographics*. 2000;20:135-52.

Wessels T, Harrer JU, Stetter S, Mull M, Klotzsch C. Three-dimensional assessment of extracranial Doppler sonography in carotid artery stenosis compared with digital subtraction angiography. *Stroke*. 2004;35:1847-51.

Wiginton CD, Kelly B, Oto A, Jesse M, Aristimuno P, Ernst R, Chaljub G. Gadolinium-based contrast exposure, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium detection in tissue. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:1060-8.

Williams MA, Nicolaiades AN. Predicting the normal dimensions of the internal and external carotid arteries from the diameter of the common carotid. *Eur J Vasc Surg*. 1987;1:91-6.

Willig DS, Turski PA, Frayne R, Graves VB, Korosec FR, Swan JS, Mistretta CA, Grist TM. Contrast-enhanced 3D MR DSA of the carotid artery bifurcation: preliminary study of comparison with unenhanced 2D and 3D time-of-flight MR angiography. *Radiology*. 1998;208:447-51.

Willinek WA, Bayer T, Gieseke J, von Falkenhausen M, Sommer T, Hoogeveen R, Wilhelm K, Urbach H, Hans H., Schild HH. High spatial resolution contrast-enhanced MR angiography of the supraaortic arteries using the quadrature body coil at 3.0T: A feasibility study. *Eur Radiol*. 2007; 17: 618-25.

Willinek WA, Born M, Simon B, Tschampa HJ, Krautmacher C, Gieseke J, Urbach H, Textor HJ, Schild HH. Time-of-flight MR angiography: comparison of 3.0-T imaging and 1.5-T imaging--initial experience. *Radiology*. 2003;229:913-20.

Willinek WA, Gieseke J, Conrad R, et al. Randomly segmented central k-space ordering in high-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography of the supraaortic arteries: initial experience. *Radiology*. 2002;225:583-588.

Willinek WA, von Falkenhausen M, Born M, Gieseke J, Höller T, Klockgether T, Textor HJ, Schild HH, Urbach H. Noninvasive detection of steno-occlusive disease of the supra-aortic arteries with three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography: a prospective, intra-individual comparative analysis with digital subtraction angiography. *Stroke*. 2005;36:38-43.

Wilman AH, Riederer SJ, Huston J III, Wald JT, Debbins JP. Arterial phase carotid and vertebral artery imaging in 3D contrast-enhanced MR angiography by combining fluoroscopic triggering with and elliptical centric acquisition order. *Magn Reson Med*. 1998;40:24-35.

Wilman AH, Riederer SJ, King BF, Debbins JP, Rossman PJ, Ehman RL. Fluoroscopically triggered contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with elliptical centric view order: application to the renal arteries. *Radiology*. 1997; 205:137-46.

Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. *Radiology*. 2003;227:522-8.

Wytttenbach R, Gianella S, Alerci M, Braghetti A, Cozzi L, Gallino A. Prospective blinded evaluation of Gd-DOTA- versus Gd-BOPTA-enhanced peripheral MR angiography, as compared with digital subtraction angiography. *Radiology*. 2003; 227:261-9.

Yerram P, Saab G, Karuparthi PR, Hayden MR, Khanna R. Nephrogenic systemic fibrosis: a mysterious disease in patients with renal failure--role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:258-63.

Young GR, Humphrey PRD, Shaw MDM, Nixon TE, Smith ETS. Comparison of magnetic resonance angiography, duplex ultrasound, and digital subtraction angiography in assessment of extracranial internal carotid artery stenosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1466-78.

Yurdakul M, Tola M, Cumhur T. B-flow imaging of internal carotid artery stenosis: Comparison with power Doppler imaging and digital subtraction angiography. *J Clin Ultrasound*. 2004;32:243-8.

Zhang Z, Berg M, Ikonen A, Könönen M, Kälviäinen R, Manninen H, Vanninen R. Carotid stenosis degree in CT angiography: assessment based on luminal area versus luminal diameter measurements. *Eur Radiol*. 2005;15(11):2359-65.

Zhou W, Felkai DD, Evans M, McCoy SA, Lin PH, Kougias P, El-Sayed HF, Lumsden AB. Ultrasound criteria for severe in-stent restenosis following carotid artery stenting. *J Vasc Surg*. 2008;47:74-80.

Zierler RE. Vascular surgery without arteriography: use of Duplex ultrasound. *Cardiovasc Surg*. 1999;7:74-82.