CARLOS AUGUSTO VENTURA PINTO

**Contraste por microbolhas em ultrassonografia
no diagnóstico diferencial entre oclusão e
pseudo-oclusão da artéria carótida interna:
correlação com a angiotomografia**

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

Programa de: Radiologia
Orientadora: Dra. Maria Cristina Chammas

**São Paulo
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pinto, Carlos Augusto Ventura

Contraste por microbolhas em ultrassonografia no diagnóstico diferencial entre
oclusão e pseudo-oclusão da artéria carótida interna : correlação com a
angiotomografia / Carlos Augusto Ventura Pinto. -- São Paulo, 2010.

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

Orientadora: Maria Cristina Chammas.

Descritores: 1.Ultrassonografia 2.Microbolhas 3.Arteria carótida interna
4.Tomografia 5.Estenose das carótidas

USP/FM/DBD-426/10

“Não te engrandeças com a veste que usa e não te orgulhes quando te honrarem: pois as obras do senhor são admiráveis, mas aos homens elas são ocultas” (Eclesiástico II, 4).

Tudo seja para louvor, honra e glória do Senhor.
Obrigado por tudo!

DEDICATÓRIA

A minha companheira, esposa e grande amor Fátima. Esta tese só tem sentido, pois você está ao meu lado.

A minha filha Fernanda. Que a minha descendência seja abençoada.

Aos meus pais Arthur e Lourdes, pela vida e pelas condições sem as quais não poderia chegar até aqui.

Aos meus irmãos Ronald e Paulo cuja convivência me ajudou a descobrir meu verdadeiro caminho.

Aos meus queridos sogros e amigos Mara e Oswaldo, pela alegria, amor e companheirismo, me acolhendo em seu núcleo familiar como um dos seus.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Dra. Maria Cristina Chammas, minha orientadora sempre presente e disponível, mas antes de tudo uma grande amiga capaz de sobreviver a todas as ansiedades deste quase interminável percurso.

Ao Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri, pela generosidade, sensibilidade e confiança com a qual sempre me senti investido para prosseguir por este caminho, mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao Prof. Dr. Erasmo Simão, cirurgião vascular, exemplo de profissional, acadêmico e mentor intelectual deste estudo.

Ao amigo, Dr. Adriano Tachibana, que compartilha comigo da paixão pela área de imagem vascular, com o qual divido esta tese pela sua importante participação neste projeto.

À Dra. Flávia Kortas Kalil Issa Cevasco, pelo auxílio inestimável, sem o qual este trabalho científico não teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Sérgio Kodaira, pelo carinho, competência e disponibilidade do seu tempo na fundamental e indispensável revisão deste trabalho. Mais que um amigo, um verdadeiro irmão.

Ao Dr. Miguel Francisco Neto, amigo de muitos anos, professor e chefe que acompanha minha trajetória profissional e incentivou este caminho da pós-graduação.

Ao Cirurgião Celso Bregaldo, sempre presente e acompanhando nosso projeto de pesquisa, encaminhando os pacientes do ambulatório de cirurgia vascular e dando suporte técnico a qualquer dúvida que surgisse a respeito do assunto.

Ao Prof. Dr. Pedro Puech-Leão, livre-docente da cirurgia vascular, que favoreceu meu acesso ao departamento e ao meu estudo, além de participar deste projeto dando prosseguimento à pesquisa, submetendo posteriormente os pacientes ao tratamento endovascular.

Ao amigo, Dr. Antonio Sérgio Marcelino, um exemplo de profissional valorizando e elevando a especialidade de ultrassonografia a um patamar de destaque dentro da área de imagem, pela sua grande ajuda na elaboração desta tese.

À Dra. Eloisa Gebrim, chefe do setor de tomografia, que generosamente abriu as portas do setor para a realização deste estudo.

À Dra. Ilka Regina Souza de Oliveira, pelo exemplo de profissional dedicada, pelo incentivo e estímulo iniciais nesta caminhada acadêmica.

Aos funcionários Lia de Melo Souza e Elizangela Nivardo Dias, pela paciência e dedicação dispensadas a mim na orientação dos assuntos da pós-graduação.

À Yolanda, ao André e demais funcionários que, com carinho e disposição, dão vida e um sentido de família ao Setor de Radiologia do Inrad-HC FMUSP.

À estatística Andriana Sanudo, grande profissional e responsável pela elaboração minuciosa e paciente dos resultados desta tese.

A Suely Campos Cardoso e a Laís de Almeida Cardoso que formataram e revisaram o texto da tese com presteza, carinho e paciência.

Ao Fábio Lage do Hospital Israelita Albert Einstein, responsável pelos desenhos desta tese.

Aos médicos e amigos do Serviço de Ultrassonografia do Inrad-HC FMUSP e do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo companheirismo e incentivo.

A todos os pacientes e seus familiares, que, mesmo em meio às suas dores, permitiram a realização deste estudo, a minha mais profunda gratidão e respeito.

SUMÁRIO

Lista de Siglas	
Lista de Símbolos	
Lista de Figuras	
Lista de Gráficos	
Resumo	
<i>Summary</i>	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Anatomia.....	2
1.1.1 Artéria Carótida	2
Comum.....	
1.1.2 Artéria Carótida Interna.....	2
1.1.2.1 Direção.....	2
1.1.2.2 Calibre.....	3
1.1.2.3 Relações.....	3
1.1.3 Artéria Carótida Externa.....	4
1.1.3.1	4
Descrição.....	
1.2 História Natural da Doença Vascular Extracraniana.....	6
1.3 Etiopatogenia.....	7
1.4 Quadro Clínico.....	8
1.5 Tratamento da Doença Cérebro-Vascular.....	8
1.5.1 Endarterectomia.....	9
1.5.2 Angioplastia Transluminal Percutânea (ATP).....	12
1.5.3 Tratamento na Estenose perto da oclusão (Pseudo-Oclusão) da Artéria Carótida Interna.....	14
1.6 Métodos de Imagem.....	16
1.6.1 Angiografia por Subtração Digital (ASD).....	16
1.6.2 Ressonância Magnética / Angiorressonância Magnética (angio-RM).....	17
1.6.3 Tomografia Computadorizada (TC) /Angiotomografia Computadorizada (angio-TC).....	17
1.6.4 Ultrassonografia com Doppler (US Doppler).....	18
1.7 Agentes ou meios de Contraste por Microbolhas em Ultrassonografia	19
1.7.1 Aspectos técnicos dos aparelhos de ultrassonografia para aprimorar as imagens contrastadas.....	22
1.7.1.1 Imagem Harmônica.....	23
1.7.1.2 Índice Mecânico.....	23
1.7.2 Doppler Colorido ou de Amplitude Associado a ultrassonografia com contraste (US com contraste).....	25
1.7.3 Aplicações Clínicas da US com Contraste.....	25
1.7.4 Contraindicações e Reações Adversas dos Meios de Contraste em Ultrassonografia.....	27
1.7.4.1 Segurança dos Meios de Contraste em Ultrassonografia.....	28
1.7.4.2 Comparação das Reações Adversas entre os meios de Contraste Usados em Outros Métodos de Imagem (Contraste Iodado e Quelato de Gadolínio).....	29
1.7.5 Disponibilidade e Situação Atual dos meios de Contraste em Ultrassonografia..	30
2 OBJETIVO.....	32
3 MÉTODOS.....	34
3.1 Casuística.....	35

3.1.1 Critérios de Inclusão.....	35
3.1.2 Critérios de Exclusão.....	35
3.2 Métodos.	36
3.2.1 Algoritmo de Exames.....	36
3.2.1.1 Protocolo para realização da US Doppler e US com Contraste.....	37
3.2.1.1.1 Equipamento.....	37
3.2.1.1.2 Técnica de exame.....	37
3.2.1.1.2.1 US Doppler (Etapa I do estudo).....	38
3.2.1.1.2.2 US com Contraste (Etapa II do estudo).....	39
3.2. 1.2 Protocolo para realização da angio-TC (Etapa III do estudo).....	40
3.2.2 Documentação.....	42
3.2.3 Estatística.....	42
4 RESULTADOS.....	44
5 DISCUSSÃO.....	51
5.1 Técnica de Exame.....	53
5.2 Análise dos Resultados.....	58
5.3 Aspectos Adicionais deste Estudo: Vieses e Perspectivas.....	59
5.4 Aplicações Práticas do Nosso Estudo.	68
5.5 Mercado do Meio de Contraste de US no Brasil.....	68
5.6 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP como Centro de Excelência no País.....	69
7 ANEXOS.....	73
8 REFERÊNCIAS.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACI	Artéria Carótida Interna
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
Angio-RM	Angiorressonância Magnética
Angio-TC	Angiotomografia Computadorizada
ASD	Angiografia com Subtração Digital
ATP	Angioplastia Transluminal Percutânea
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCs	Acidentes Vasculares Cerebrais
AVI	<i>Audio Video Interleave</i> (formato multimídia que permite a reprodução em áudio e vídeo)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
et al.	e outros
HC	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IM	Índice Mecânico
Inrad	Instituto de Radiologia da FMUSP
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
h	hora
HU	Unidades <i>Hounsfield</i>
Hz	Hertz
InCor	Instituto do Coração de São Paulo
JPEG digital)	<i>Joint Photographic Experts Group</i> (formato de compressão e gravação de imagem digital)
Kg	quilograma
MHz	megahertz
µm	mícron
ml	mililitros
Modo B	Modo Brilho

MPEG *Moving Picture Experts Group* (família de padrões utilizados para codificar a informação audiovisual – por exemplo: filmes, vídeo, música – em um formato digital comprimido)

TC Tomografia Computadorizada

US Ultrassonografia

US Doppler Ultrassonografia com Doppler Espectral, Colorido de Amplitude

< menor

> maior

≤ menor ou igual

= igual

I um

II dois

III três

3D Tridimensional

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração esquemática das artérias carótidas. Imagem Lateral (1A). Imagem Frontal (1B). I. Artéria Vertebral. II. Artéria Carótida Comum. III. Artéria Carótida Externa. IV. Artéria Carótida Interna.....	5
Figura 2 - Representação esquemática de uma cirurgia de endarterectomia. Placa retirada da bifurcação carotídea (2A). Local da retirada da placa (2B). Local da incisão na pele e na artéria carótida (2C). Remoção da placa (2D). Reparo arterial (2E).....	9
Figura 3 – Tratamento Cirúrgico - Endarterectomia. Acesso cirúrgico com exposição da bifurcação carotídea (3A). Placa retirada da bifurcação carotídea (3B). Remendo (<i>Patch</i>) colocado para aumentar o calibre residual da carótida (3C). Local da incisão cirúrgica após reparo (3D).....	10
Figura 4 – Dispositivo Endovascular (<i>Stent</i>). É uma malha de metal em forma de tubo usado para manter aberta uma artéria durante a angioplastia.....	12
Figura 5 – Tratamento Endovascular/Arteriografia. O fio guia é colocado e o <i>Stent</i> liberado no local da estenose (5A). Posteriormente o balão é insuflado colocando maior pressão sobre o ponto de estenose (5B). O balão é desinsuflado e começa a retirada do fio guia (5C). Finalmente o fio guia é retirado e o <i>Stent</i> permanece fixo no local, desobstruindo o ponto previamente estenosado (5D).....	13
Figura 6 – Sequência de exames (paciente 1) com pseudo-oclusão da artéria carótida interna (ACI). – US Modo B mostra ACI com calibre reduzido e conteúdo hipoecogênico sugerindo oclusão crônica (6A). US Doppler Colorido sem contraste demonstra ausência de fluxo na ACI (6B). US com contraste caracteriza fluxo residual na ACI (6C). O fluxo residual na ACI é mais bem demonstrado associando-se a US com contraste ao Doppler de Amplitude (6D). Angiotomografia (Padrão-ouro) confirma a presença de fluxo residual na ACI (6E). Angiotomografia com reconstrução 3D caracterizando o fluxo residual na ACI (6F).....	46
Figura 7 - Sequência de exames (paciente 9) com oclusão da artéria carótida interna (ACI). Ausência de fluxo residual na ACI pela US com Doppler Colorido (7A), US com contraste (7B), associação da US com contraste ao Doppler de Amplitude (7C) e, finalmente, a Angiotomografia (Padrão-ouro), que confirmou a oclusão da ACI (7D).....	47
Figura 8 – ACI com pseudo-oclusão (paciente 12). Associação da US com contraste ao Doppler colorido avaliado com transdutor linear (8A) e com transdutor convexo (8B). O transdutor convexo facilita a caracterização de uma maior extensão da ACI até seus segmentos mais distais.....	54

Figura 9 – US com contraste associada ao Doppler de Amplitude em uma pseudo-oclusão de ACI (paciente 12). US c/ contraste associada ao Doppler de Amplitude com regulagem inadequada dos parâmetros de processamento de sinal do aparelho de US, determinando intenso artefato de *borramento* (9A). Correção dos parâmetros de processamento de sinal do aparelho (Escala e Ganho) reduzindo o artefato de *borramento* (9B).....

Figura 10 – Sinal da chama de vela pela Ultrassonografia e pela Angiotomografia com contraste, que facilita a colocação do fio guia durante o procedimento endovascular. Angiotomografia mostra o chamado aspecto em chama de vela, com uma luz residual que reduz progressivamente (10A). A ultrassonografia com contraste mostra a mesma redução progressiva da luz residual (10B).....	54
Figura 11 – Avaliação da ACI extracraniana com pseudo-oclusão pela ultrassonografia, indicando provável oclusão ou estenose crítica distal/intracraniana da ACI. US com contraste associada ao Doppler colorido (11A). Doppler espectral da ACI mostra curva com diástole reversa indicativa de leito distal com alta resistência ao fluxo sugestivo de estenose crítica distal/intracraniana da ACI (11B).....	56
Figura 12 – Controle após tratamento endovascular com colocação de Stent de uma pseudo-oclusão da ACI. US Modo B (12A). US Doppler colorido (12B). US Doppler espectral (12 C). Angiotomografia (12 D).....	58

RESUMOS

Pinto CAV. *Contraste por microbolhas em ultrassonografia no diagnóstico diferencial entre oclusão e pseudo-oclusão da artéria carótida interna: correlação com a angiotomografia* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2010.

Objetivo: Avaliar a eficácia da ultrassonografia com contraste (US com contraste) de segunda geração no diagnóstico diferencial entre oclusão e pseudo-oclusão de artéria carótida interna cervical (ACI) comparativamente à ultrassonografia com Doppler (US Doppler) utilizando a angiotomografia computadorizada (angio-TC) como padrão-ouro. **Materiais e Métodos:** Estudo prospectivo realizado entre junho de 2006 e junho de 2008 com 72 pacientes sintomáticos (57♂; 15♀) e 78 com ACIs aparentemente ocluídas pela US Doppler. Esses pacientes foram submetidos inicialmente à US Doppler e, em seguida, à US com contraste. Todos os pacientes realizaram posteriormente a angio-TC, utilizada como padrão-ouro. A correlação entre os métodos foi feita através de estudo duplo cego. **Resultados:** A sensibilidade, a especificidade e a acurácia da US com contraste foram respectivamente de 100%; 90,5% e 97,4%. Quando comparada à angio-TC, a quantidade de falsas oclusões pela US Doppler foi de 26,9% (21/78), ($p < 0,001$), enquanto que pela US com contraste foi de 2,6% (2/78) ($p = 0,500$). A US com contraste obteve melhor resultado que a US Doppler, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). **Conclusão:** A US com contraste é tão eficaz quanto a angio-TC e superior à US Doppler no diagnóstico diferencial entre oclusão e pseudo-oclusão da ACI.

Descritores: Ultrassonografia, Microbolhas, Artéria Carótida Interna, Tomografia, Estenose das Carótidas.

SUMMARY

Pinto CAV. *Ultrasound Microbubble Contrast for distinguishing the diagnosis of cervical internal carotid artery occlusion from the one of pseudo-occlusion utilizing computerized angiotomography as the gold standard* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2010.

Purpose: Evaluate the efficacy of second-generation contrast ultrasound (CEUS) for distinguishing the diagnosis of cervical internal carotid artery (ICA) occlusion from the one of pseudo-occlusion when compared with Doppler Ultrasound (DUS) utilizing computerized angiotomography (CTA) as the gold standard. **Material and Methods:** A prospective study was performed between June 2006 and June 2008 with 72 symptomatic patients (57 males; 15 females) and 78 ICAs apparently occluded by DUS. These patients were initially subjected to DUS and then to CEUS. All patients went through CTA later on, used as the gold standard. Correlation between the methods was made by means of a double-blind study. **Results:** The sensitivity, specificity and accuracy of CEUS were taken as 100%, 90.5% and 97.4% respectively. When compared with CTA the amount of false occlusions by DUS was 26.9% (21/78), ($p < 0.001$) whereas by CEUS 2.6% (2/78) ($p = 0.500$) was seen. Far better results were obtained with CEUS than with DUS with a significant discrepancy ($p < 0.001$). **Conclusion:** CEUS shows to be as effective as CTA but better than DUS for distinguishing the diagnosis of ICA occlusion from the one of pseudo-occlusion.

Key Words: Ultrasound, Microbubbles, Internal Carotid Artery, Tomography, Carotid Stenosis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Anatomia (Figura 1)

1.1.1 Artéria Carótida Comum

As artérias carótidas comuns esquerda e direita são responsáveis por fornecer praticamente todo o suprimento sanguíneo da região da cabeça, além das artérias vertebrais. A artéria carótida comum direita habitualmente origina-se do tronco arterial braquiocefálico, enquanto a carótida comum esquerda origina-se diretamente do arco da aorta. Cada uma das carótidas comuns dá origem a uma artéria carótida externa e uma artéria carótida interna.

1.1.2 Artéria Carótida Interna

A artéria carótida interna estende-se desde a bifurcação da carótida comum até o crânio, onde termina perto do nervo oftálmico. A carótida interna situa-se no pescoço; ela atravessa de baixo para cima o espaço maxilo-faríngeo, o canal carotídeo e o seio cavernoso, para alcançar, no fim, a cavidade craniana.

1.1.2.1 Direção

Depois de um trajeto vertical de 1 a 2 cm, a carótida interna eleva-se para dentro; depois, no espaço maxilo-faríngeo, dirige-se verticalmente até ao nível da massa lateral correspondente ao atlas, obliquamente para cima e para trás. Finalmente, na vizinhança do buraco carotídeo, eleva-se verticalmente. A artéria

percorre o canal carotídeo e o seio cavernoso, moldando-se às suas sinuosidades.

A carótida interna descreve, no seio cavernoso, uma curva e contracurva; finalmente, ela desenha depois deste trajeto outra curva para frente e outra para trás. É este conjunto, descrito por Egas Moniz⁽¹⁾, que é conhecido como Sifão Carotídeo ou Sifão de Egas Moniz⁽¹⁾. Por vezes, pode existir outra inflexão à frente, descrevendo um duplo sifão.

1.1.2.2 Calibre

O calibre da carótida interna é regular, salvo, na sua origem, onde apresenta uma dilatação: o Seio ou Bulbo carotídeo.

1.1.2.3 Relações

Da sua origem até a base do crânio, a carótida interna está situada lateral e posteriormente à artéria carótida externa, que a cruza ao passar à sua frente. Ela correlaciona-se medialmente, com a faringe e com as apófises transversas das vértebras cervicais. No pescoço e no espaço faríngeo relaciona-se com a veia jugular interna, a cadeia simpática e os quatro últimos pares cranianos.

No canal carotídeo, a carótida interna está contida num plexo venoso pouco importante e num plexo simpático. A artéria está em contato direto com a parede óssea, razão pela qual a sua parede, músculo-elástica no pescoço, perde aqui quase todas as suas fibras elásticas, tornando-se semelhante a um vaso venoso.

Ao sair do canal, a artéria eleva-se um pouco para frente, penetra no seio

cavernoso e percorre a parede inferior deste seio. Ela está fixa à extremidade posterior da goteira cavernosa por feixes fibrosos conhecidos como ligamento carotídeo. Nesse trajeto, relaciona-se com os nervos motor do globo ocular e abducente que caminham, na sua maior parte, na parede externa do seio. Uma vez chegada à extremidade anterior do seio cavernoso, a carótida interna eleva-se para trás, atravessa a dura-máter e a aracnóide para dentro da apófise clinoide anterior e dá o seu único ramo colateral importante, a artéria oftálmica.

Ela cruza, depois, a face externa do nervo óptico e divide-se em quatro ramos terminais, que são destinados ao encéfalo: artéria cerebral anterior, artéria comunicante posterior, artéria coroídea anterior, artéria cerebral média.

1.1.3 Artéria Carótida Externa

A artéria carótida externa é um dos ramos da bifurcação da artéria carótida comum que se inicia na altura da quarta vértebra cervical. Nessa parte média do pescoço a artéria carótida externa é mais medial e profunda, enquanto a artéria carótida interna é mais lateral e superficial.

1.1.3.1 Descrição

A artéria carótida externa segue trajeto ascendente após a bifurcação da artéria carótida comum e saem dela, em média, oito ramos arteriais menores que vão irrigar a face e estruturas do pescoço, que em geral são: artéria tireoidiana superior (que vai irrigar a glândula tireoide), a artéria lingual, a artéria facial (que vai irrigar

as regiões superficiais da face), a artéria faringeia ascendente (que irriga a faringe), a artéria occipital (que irriga a região posterior da nuca), a artéria maxilar (que se origina acima da lingual) e a artéria temporal superficial (que irriga a região temporal). A artéria carótida interna não emite ramos até entrar no crânio, onde seus ramos irrigam o encéfalo, sobretudo as estruturas anteriores do cérebro.

Figura 1 – Ilustração esquemática das artérias carótidas. Imagem lateral (1A). Imagem frontal (1B). I. Artéria Vertebral. II. Artéria Carótida Comum. III. Artéria Carótida Externa. IV. Artéria Carótida Interna.

1.2 História Natural da Doença Vascular Extracraniana

O acidente vascular cerebral (AVC) é um sério problema de saúde pública em praticamente todos os países desenvolvidos. Aproximadamente uma em cada cinco pessoas que sofrem de AVC morre em 30 dias e, daquelas que sobrevivem por longos períodos, muitas necessitarão de cuidados especiais, o que acarreta um grande encargo econômico para o erário público e para a família⁽²⁾. Na classificação das doenças cérebro-vasculares o AVC isquêmico contém um número de categorias que inclui acidente isquêmico transitório (AIT), déficit isquêmico neurológico reversível, AVC em evolução e AVC completo⁽³⁾. O AVC parcial não progressivo é outra categoria que compreende pequenos infartos resultando em um mínimo déficit residual. É estimado que aproximadamente 50% dos AVCs isquêmicos têm origem embólica cardíaca ou arterial, e o restante tem algum fator hemodinâmico responsável pelo infarto⁽⁴⁾. Esses fatores incluem a trombose, algumas vezes relacionada à hipotensão ortostática ou à hipotensão secundária a infarto miocárdico.

O primeiro estudo a relacionar sinais e sintomas de isquemia cerebral com doença das artérias extracranianas foi de Webfer⁽⁵⁾, em 1658, que observou em autópsias lesões de artérias carótidas, considerando ser esta a causa de óbito de pacientes que haviam sofrido AVC. Por sua vez, em 1665, Willis⁽⁶⁾ discordou dessa associação, considerando que a presença de várias artérias na base do cérebro, com várias comunicações entre si – o que hoje chamamos de polígono de Willis –, afastaria a importância de oclusões e estenoses de artérias extracranianas. Essa hipótese foi considerada verdadeira pela comunidade científica por muitos anos, uma vez que os sintomas cerebrais eram causados mais por lesões intracranianas do que

por extracranianas⁽⁶⁾. Em 1914, Hunt⁽⁷⁾ ressaltou a importância de considerar as artérias carótidas extracranianas como causa de doenças isquêmicas cerebrais. Porém somente em 1927 esse conceito pôde ser confirmado por Moniz⁽¹⁾, que realizou a primeira angiografia cerebral. Esse mesmo autor, dez anos mais tarde, descreveu quatro casos de isquemia cerebral decorrente de oclusão de artéria carótida interna. A correlação entre doença cérebro-vascular e aterosclerose de artérias extracranianas foi ressaltada por Fisher⁽⁸⁾, que observou a predileção do ateroma pela bifurcação da artéria carótida comum.

1.3 Etiopatogenia

A Aterosclerose é a principal causa de AVC e de AIT em doentes com lesões das artérias carótidas extracranianas⁽⁸⁾. É um processo degenerativo da parede arterial iniciando com o depósito de macrófagos e evoluindo com a formação da placas de ateroma, que vão aumentando de tamanho e estreitando progressivamente a luz do vaso. O local mais frequente de acometimento da doença no território extracerebral é a bifurcação carotídea, seguida pela artéria carótida comum, subclávia e vertebral⁽⁸⁾. A isquemia cerebral decorre não somente do estreitamento determinado pela placa de ateroma, mas também por alterações que acontecem dentro dela, principalmente as hemorrágicas, também chamadas de *acidentes intraplaca*, que podem levar à rotura da íntima, expondo as camadas subjacentes, facilitando a aderência de elementos figurados do sangue, particularmente plaquetas, e desencadeando a formação de trombos murais. A microembolização de fragmentos de placa aterosclerótica das artérias carótidas é muito comum, predominantemente para a artéria cerebral média e para a retina⁽⁸⁾. Outras causas de isquemia cerebral não aterosclerótica são as

embolias de origem cardíaca, arterite de Takayassu, displasia fibromuscular, acotovelamento da artéria carótida, tumores de pescoço e radioterapia, dissecação e aneurisma.

1.3 Quadro Clínico

A insuficiência vascular cerebral manifesta-se de várias formas, desde leves disfunções cerebrais de rápida recuperação até quadros de comprometimento cerebral importante, determinando sequelas definitivas e, eventualmente, o óbito⁽⁹⁾. Os quadros clínicos são divididos, levando-se em consideração o período de duração dos sintomas, o tempo de demora para o estabelecimento definitivo do quadro clínico e a recuperação basicamente em dois grupos principais: AIT e AVC.

O AIT caracteriza-se por episódios que duram menos do que 24h, normalmente de 2 a 15 minutos, com sintomas predominantemente motores, não chegando a constituir uma lesão neurológica definitiva e não deixando sequelas⁽⁹⁾. Já o AVC determina dano tecidual cerebral permanente, levando a sequelas definitivas, e podendo levar ao óbito⁽⁹⁾.

1.5 Tratamento da Doença Cérebro-Vascular

O primeiro tipo de cirurgia realizado para o tratamento da isquemia cerebral com origem nas artérias carótidas extracranianas foi a anastomose entre as artérias carótida interna e externa praticada por Carrera et al.⁽¹⁰⁾ em pacientes com AVC, cujo resultado, porém, foi insatisfatório. A ideia dessa cirurgia surgiu da observação feita por Fisher⁽⁸⁾, por meio da qual ele constatou que havia predileção do ateroma pela bifurcação da artéria carótida comum, e que, na maioria dos pacientes, as artérias carótidas externa e interna acima deste local, assim como seus ramos intra e

extracranianos estavam livres da doença, o que permitiria fazer uma anastomose entre estas duas artérias.

1.5.1 Endarterectomia

Atualmente, o tratamento cirúrgico utilizado para prevenir a isquemia cerebral é a chamada endarterectomia, que remove as placas da bifurcação carotídea⁽⁹⁾ (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Representação esquemática de uma cirurgia de endarterectomia. Placa retirada da bifurcação carotídea (2A). Local da retirada da placa (2B). Local da incisão na pele e na artéria carótida (2C). Remoção da placa (2D). Reparo arterial (2E).

Figura 3 – Tratamento Cirúrgico - Endarterectomia. Acesso cirúrgico com exposição da bifurcação carotídea (3A). Placa retirada da bifurcação carotídea (3B). Remendo (*Patch*) colocado para aumentar o calibre residual da carótida (3C). Local da incisão cirúrgica após reparo (3D).

A primeira endarterectomia da artéria carótida interna (ACI) foi realizada com sucesso em 1953 por DeBakey⁽¹¹⁾ em paciente que havia sofrido AVC. Porém quem deu realmente o grande impulso no desenvolvimento das operações da artéria carótida extracraniana foi Eastcott et al.⁽¹²⁾, em 1954, operando doentes com história

de AIT em decorrência de estenose da artéria carótida comum por ateroma, com ressecção da bifurcação carotídea e anastomose término-terminal entre as artérias carótidas comum e interna. Após essa data foram realizados diversos estudos, discutindo os mais variados aspectos da doença carotídea^(13,14).

Questionamentos sobre a vantagem da cirurgia na prevenção do AVC a longo prazo surgiram em decorrência do grande número de endarterectomias de carótidas realizadas nos Estados Unidos na década de 1980, aliado aos resultados publicados em vários trabalhos⁽⁴⁾ sobre o tratamento clínico com a utilização de antiagregantes plaquetários na redução do risco de AVC. Vários estudos foram feitos com o objetivo de comparar esses dois tratamentos – o clínico e o cirúrgico – em pacientes sintomáticos e assintomáticos, na prevenção do AVC tardio⁽⁹⁾. O *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET)⁽¹⁵⁾, o *MRC European Carotid Trial*⁽¹⁶⁾ e o *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS)⁽¹⁷⁾ foram os estudos mais importantes que estabeleceram as principais diretrizes do tratamento cirúrgico na prevenção do AVC a longo prazo, e permanecem até os dias atuais.

Em suma, esses estudos concluíram que o risco de AVC, assim como o benefício da cirurgia em pacientes com doença aterosclerótica das artérias carótidas extracranianas, aumenta com o grau de estreitamento da sua luz. Ele varia de 14,4% em três anos nas estenoses assintomáticas da artéria carótida interna (ACI) maiores do que 90% e em torno de 35% em dois anos nas estenoses sintomáticas maiores do que 90%^(15,18). O benefício da cirurgia para desobstrução da ACI (endarterectomia), na redução dos AVCs e na taxa de óbitos de pacientes com estenoses sintomáticas da ACI acima de 70% já está muito bem estabelecido⁽¹⁹⁻²¹⁾.

1.5.2 Angioplastia Transluminal Percutânea (ATP)

Atualmente a angioplastia com a colocação de dispositivos endovasculares (*Stent*) (Figura 4), procedimento endovascular menos invasivo que a cirurgia convencional, é uma alternativa promissora na desobstrução de ACI com resultados comparáveis aos da endarterectomia, com os mesmos benefícios, e sem o inconveniente da cervicotomia, que às vezes resulta em ligadura de carótida⁽²²⁾ (Figura 5). Importantes estudos multicêntricos para avaliar a eficácia da ATP foram realizados, como o *Carotid Revascularization Endarterectomy x Stent Trial* (CREST)⁽²³⁾ e o *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*⁽²⁴⁾ (CAVATAS).

Figura 4 – Dispositivo Endovascular (*Stent*). É uma malha de metal em forma de tubo usado para manter aberta uma artéria durante a angioplastia.

5A

5B

5C

5D

Figura 5 – Tratamento Endovascular/Arteriografia. O fio guia é colocado e o *Stent* liberado no local da estenose (5A). Posteriormente o balão é insuflado colocando maior pressão sobre o ponto de estenose (5B). O balão é desinsuflado e começa a retirada do fio guia (5C). Finalmente o fio guia é retirado e o *Stent* permanece fixo no local, desobstruindo o ponto previamente estenosado (5D).

A ATP é mais econômica do que a endarterectomia, necessita menor tempo de hospitalização, é realizada com o paciente acordado, o que permite monitorar as alterações cerebrais e atuar ante qualquer complicação, e o tempo de oclusão é inferior ao apresentado na endarterectomia carotídea⁽⁹⁾. Por outro lado entre suas complicações podemos citar a bradicardia ou a assistolia por estimulação do seio carotídeo, embolização cerebral, dissecação, re-estenose e trombose do dispositivo endovascular (*Stent*)⁽²⁶⁾.

1.5.3 Tratamento na Estenose Perto da Oclusão (Pseudo-Oclusão) da Artéria Carótida Interna

Conforme citado anteriormente, nas estenoses entre 70% e 95% da ACI (não na pseudo-oclusão) a indicação da endarterectomia já está muito bem estabelecida⁽¹⁹⁻²¹⁾. Entretanto, nas estenoses acima de 95%, o risco de embolização distal é pequeno devido ao baixo fluxo, e é neste grupo de pacientes que a endarterectomia permanece controversa, conferindo apenas um ínfimo benefício quando comparado à melhor terapia medicamentosa⁽²¹⁾. Apesar de pouco frequente, em alguns pacientes, a ACI ocluída e a ACI com estenose perto da oclusão (pseudo-oclusão) continuam causando sintomas neurológicos, com uma taxa anual de 2 a 8%, apesar do tratamento clínico^(27,28). Se um método de imagem diagnosticar pseudo-oclusão da ACI em pacientes que apresentavam aparente oclusão pela US Doppler, incluindo a imagem modo B, o Doppler pulsado e o colorido (convencional e o de amplitude), associado a quadro recente de isquemia transitória (AIT) ipsilateral, a endarterectomia ou a angioplastia com dispositivo endovascular (*Stent*) podem ser

indicadas⁽²⁹⁾. No entanto, se o diagnóstico correto for de oclusão, esses pacientes são tratados somente com terapia medicamentosa e a cirurgia não é indicada.

Desta forma, torna-se importante a realização do diagnóstico correto entre a oclusão e a pseudo-oclusão de ACI por um método de imagem. Esse diagnóstico é difícil mesmo para os métodos de imagem considerados mais acurados, como a angiografia digital com subtração (ASD), a angiorressonância magnética (angio-RM) e a angiotomografia computadorizada (angio-TC), uma vez que eles podem detectar uma fina lâmina de fluxo arterial na ACI quase ocluída como sinal do barbante (*String Sign*)⁽²⁹⁾. O fluxo neste segmento parcialmente colapsado pode ser retrógrado ou anterógrado, porém ele é sempre muito lento, com seu diâmetro original, dificultando assim sua avaliação pela ultrassonografia com Doppler convencional (US Doppler)⁽²⁹⁾.

Deve-se fazer a diferenciação entre estenose crítica e pseudo-oclusão arterial, termos muitas vezes utilizados como sinônimos, mesmo pela literatura especializada. De maneira geral, quanto maior o grau de estenose de um vaso, maior será a velocidade de fluxo e o seu volume de vazão⁽³⁰⁾. Na estenose chamada crítica (em torno de 90%), isso ainda ocorre apesar do importante grau de estenose⁽¹⁹⁻²¹⁾. Porém, na pseudo-oclusão, ou seja, naquelas estenoses acima de 95%, o volume de vazão se torna pequeno e a velocidade de fluxo, reduzida⁽³⁰⁾. A dificuldade no diagnóstico pelos métodos de imagem em geral e, especificamente, pela ultrassonografia ocorre neste grupo de pacientes que apresentam pseudo-oclusão da artéria carótida interna⁽²⁹⁾, em que a velocidade de fluxo é muito lenta e o sinal de Doppler dificilmente é audível⁽³¹⁾.

1.6 Métodos de Imagem

A história da imagem vascular começa com a angiografia e tem um pouco mais de um século, iniciando-se com o descobrimento dos raios-X em 1895 por Röntgen. Apenas alguns meses depois, meios de contraste muito tóxicos para o uso em seres humanos começaram a ser injetados em cadáveres, membros decepados e animais para experimentação. O próximo grande passo veio no final da década de 1920, quando a aortografia translombar percutânea e a angiografia cerebral foram descritas pelos cirurgiões portugueses Dos Santos e Moniz⁽¹⁾, respectivamente. Os meios de contraste eram agora menos tóxicos e a sua utilização clínica tornou-se uma realidade. Em 1953, Seldinger⁽³²⁾ descreveu sua técnica para a cateterização vascular percutânea, que é a base de muitas técnicas de cateterização que se seguiram. Na década de 1970, o desenvolvimento de técnicas menos invasivas, como a tomografia computadorizada (TC) e a ultrassonografia (US), começaram a reduzir as indicações de angiografia. O desenvolvimento da imagem vascular cresceu rapidamente na década de 1990, com o aperfeiçoamento da Ultrassonografia com Doppler espectral e colorido (US Doppler) e com a angiorressonância magnética (angio-RM).

1.6.1 Angiografia por Subtração Digital (ASD)

O método padrão-ouro para avaliar estenoses da ACI tem sido a angiografia por subtração digital (ASD)⁽³³⁻³⁵⁾, porém trata-se de um procedimento invasivo. Reações adversas podem ocorrer devido ao uso de meio de contraste iodado, e há risco considerável de complicações neurológicas pós ASD⁽³⁶⁻³⁸⁾, somando-se a riscos

que podem advir da radiação ionizante. Além disso, a ASD é considerada um procedimento dispendioso^(38,39).

1.6.2 Ressonância Magnética / Angiorressonância Magnética (angio-RM)

A ressonância magnética com técnicas angiográficas (angio-RM), com uso do meio de contraste quelato de gadolínio e reconstruções 3D, é aceita atualmente como um método acurado para diferenciar pseudo-oclusão de oclusão⁽⁴⁰⁾ e uma alternativa menos invasiva do que a ASD, porém não pode ser usada como padrão-ouro, pois muitas vezes subestima ou superestima as estenoses arteriais^(41,42).

A angio-RM, no entanto, não é isenta de reações adversas como se pensava anteriormente. Sabe-se hoje que o quelato de gadolínio pode causar a chamada fibrose nefrogênica sistêmica, uma grave complicação em pacientes com insuficiência renal, que pode levar à fibrose cutânea generalizada e ao óbito⁽⁴³⁾.

1.6.3 Tomografia Computadorizada (TC) /Angiotomografia Computadorizada (angio-TC)

Alguns autores mostraram que a angiotomografia computadorizada (angio-TC) tem acurácia semelhante à angiografia (ASD) e superior à angio-RM, podendo também ser usada como padrão-ouro nos casos de suspeita de estenose perto da oclusão da ACI^(41,42,44). A angio-TC tem como vantagem em relação à angio-RM imagem com melhor resolução espacial e tempo de aquisição de imagem muito mais rápido graças aos modernos aparelhos com múltiplos detectores^(41,42). Também a

angio-TC não é isenta de reações adversas e como a ASD utiliza radiação ionizante e o meio de contraste iodado. Outra desvantagem da angio-TC e da ASD especificamente em relação à ultrassonografia com Doppler (US Doppler) é o fato de elas não fornecerem informações sobre a velocidade e o sentido de fluxo.

1.6.4 Ultrassonografia com Doppler (US Doppler)

A US Doppler é um método constituído pela *imagem em escala de cinza*, capaz de avaliar os planos perivasculares e a presença de estreitamento vascular pela caracterização de placas parietais e espessamentos parietais de outras etiologias; pela *imagem do Doppler colorido*, que detecta a presença de fluxo e os locais de possível estenose onde houver aumento de velocidade; e pelo *Doppler espectral*, que analisa as curvas de velocidade quantificando o grau de estenose do vaso.

A US Doppler é um exame de rastreamento (*screening*) consagrado e amplamente disseminado na avaliação das estenoses de ACI, com boa acurácia, sendo que alguns autores consideram este método apropriado inclusive para detecção de pseudo-oclusões^(29, 45), enquanto outros propuseram que a indicação de endarterectomia fosse feita somente baseada na US Doppler, não sendo necessária a complementação com outros métodos diagnósticos^(46,47).

A boa resolução de imagem e a ótima detecção do fluxo pelo Doppler colorido ajudam a situar adequadamente o volume de amostra nos locais onde existe suspeita de estenose. A velocidade de pico sistólico é um parâmetro importante e altamente reprodutível para a quantificação da estenose^(48,49).

Já nas estenoses perto da oclusão esses parâmetros de velocidade não são

aplicáveis, mas somente a caracterização direta pela imagem modo-B e principalmente pela imagem com Doppler colorido e de Amplitude, identificando uma fina lâmina de fluxo de pequeno volume com velocidades muito baixas⁽⁴⁴⁾. Consequentemente, nessa situação a acurácia da US Doppler diminui devido ao fluxo muito lentificado e amplitude baixa, comprometendo sua precisão diagnóstica. Aproximadamente 3% dos pacientes sintomáticos com pseudo-oclusão da ACI são erroneamente avaliados pela US Doppler, interpretados como portadores de oclusão^(50,51).

Vale a ressalva de que a US Doppler apresenta algumas desvantagens em comparação aos métodos citados (ASD, angio-TC e angio-RM), entre elas por ser operador-dependente e por sua avaliação estar restrita somente ao seguimento cervical das artérias carótidas.

1.7 Agentes ou Meios de Contraste por Microbolhas em Ultrassonografia

Os meios de contraste por microbolhas em ultrassonografia constituem um novo recurso que amplia o arsenal diagnóstico da ultrassonografia. Eles foram desenvolvidos para potencializar o sinal de eco ultrassônico⁽⁵²⁾, aumentando substancialmente a refletividade do ultrassom na circulação sanguínea, de 100 a 1.000 vezes, quando utilizadas frequências de 3 a 10 MHz⁽⁵³⁾, melhorando a acurácia diagnóstica em várias situações.

As pesquisas e o uso clínico dos meios de contraste em ultrassonografia iniciaram-se em ecocardiografia⁽⁵⁴⁾. Atualmente esse método tem sido utilizado na investigação tanto da macrocirculação como da microcirculação, particularmente na

vascularização tumoral⁽⁵²⁾. Existem na literatura vários tipos de estudos sobre a aplicação destes meios de contraste, entre eles os que avaliam as doenças arteriais periféricas e o diagnóstico diferencial entre oclusão e pseudo-oclusão da ACI^(44,50,55-59).

Descobertos por Raymond Gramiak⁽⁵⁴⁾, radiologista da Universidade de Rochester, no final da década de 60, em estudos para o coração, os meios de contraste por microbolhas em ultrassonografia vêm sendo aprimorados por cinco décadas.

De fato o primeiro relato do uso de um meio de contraste em ultrassonografia ocorreu no final da década de 1960⁽⁵⁴⁾. Gramiak⁽⁵⁴⁾ injetava soro fisiológico agitado via cateter enquanto se realizava a avaliação do coração e dos grandes vasos pela ultrassonografia (ecocardiografia). Um dramático aumento dos ecos era produzido devido à alta refletividade das bolhas de ar contidas na solução injetada.

O desenvolvimento comercial dos meios de contraste em ultrassonografia começou na década de 1980, com estudos que levaram à estabilização e à miniaturização das microbolhas. Carrol et al.⁽⁶⁰⁾ demonstraram que bolhas de nitrogênio encapsuladas com gel eram estáveis o suficiente para produzirem realce na ultrassonografia. Feistein et al.⁽⁶¹⁾, por sua vez, demonstraram que as microbolhas de ar sonificadas com albumina humana eram estáveis o bastante para atravessar a circulação pulmonar, opacificar o ventrículo esquerdo e atingir a circulação sistêmica.

Inicialmente, vieram os chamados contrastes de primeira geração, que utilizaram o ar como meio gasoso, porém tinham longevidade reduzida em decorrência do tamanho e da rápida difusão das bolhas de ar, limitando sua utilização

clínica⁽⁶²⁾.

Atualmente, existem os meios de contraste de segunda geração, constituídos pelos gases fluorcarbonados, que foram desenvolvidos na década de 1990, com alto peso molecular, o que confere menor solubilidade e difusibilidade, proporcionando maior estabilidade às microbolhas, que persistem por mais tempo na circulação, melhorando ainda mais a sensibilidade da US Doppler⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Esses gases apresentam duração prolongada na circulação sanguínea (até 10 minutos) e microbolhas cujos diâmetros variam de 1 a 10 μm ⁽⁶⁵⁾, tamanho próximo ao de uma hemácia (7 μm). Dessa forma a US com meio de contraste é capaz de avaliar tanto a microcirculação, pois tem o comportamento de uma hemácia, como os vasos em geral (macrocirculação)⁽⁵²⁾. As microbolhas são estabilizadas por vários meios, incluindo albumina humana, fosfolipídeos, surfactantes e outros compostos⁽⁶⁶⁾, que proporcionam uma redução da sua difusão, aumento da sua duração na circulação sanguínea e aumento na capacidade de suportar variações de pressão decorrentes dos efeitos do ultrassom e da contração cardíaca⁽⁶²⁾.

Os meios de contraste de primeira geração eram representados pelo Albunex® e pelo Levovist®. Os de segunda geração são representados pelo Sonovue® (Bracco), Optison® (Mallinkrod) e o Definity® (antes da Squibb-Bristol Meyer e atualmente Lantheus), este último existente no Brasil até 2008.

O PESDA (*Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose Albumin*)⁽⁶⁷⁾, é um contraste de segunda geração, composto por uma mistura de 5% de dextrose e 5% de uma solução de albumina humana, com adição do gás decafluorobutano, de acordo com a técnica proposta pelo Dr. Thomas Porter, da Universidade de Nebraska (EUA). Esse contraste tem sido utilizado no Brasil há vários anos, sendo o Setor de

Ecocardiografia do Instituto do Coração de São Paulo (InCor) um dos primeiros locais a manufaturar o PESDA no país.

Diversos outros produtos estão sendo desenvolvidos, sendo alguns considerados como contrastes de terceira geração⁽⁶⁸⁾, porém ainda não disponíveis no mercado. O contraste de terceira geração chamado BR14 da Bracco, composto por microbolhas de menores dimensões, com tamanho médio de aproximadamente 3 μ m e pelo gás perfluorbutano⁽⁶⁸⁾, seria significativamente melhor do que os de primeira e segunda geração para avaliar a parte perfusional dos tecidos, permanecendo mais tempo nos capilares⁽⁶⁸⁾.

1.7.1 Aspectos Técnicos dos Aparelhos de Ultrassonografia para Aprimorar as Imagens Contrastadas

Paralelamente ao desenvolvimento dos meios de contraste, houve avanços tecnológicos nos equipamentos de ultrassonografia dirigidos para a otimização dos exames com contraste, baseados principalmente no estudo dos mecanismos físicos envolvidos no efeito de contraste causado pelas microbolhas. Entre esses avanços destaca-se a imagem harmônica com pulso invertido para aprimorar as imagens contrastadas^(69, 70). O índice mecânico, um recurso já existente nos aparelhos de US, também ajuda na avaliação da imagem contrastada, determinando a velocidade de destruição das microbolhas^(69,70).

1.7.1.1 Imagem Harmônica

A imagem harmônica de banda larga, também chamada de harmônica invertida ou harmônica com inversão de pulso, foi descoberta por Burns et al.⁽⁷¹⁾ na Universidade de Toronto (Canadá), no final da década de 1990. Essa imagem permite melhor caracterização do meio de contraste em relação aos tecidos adjacentes, em tempo real, sem a necessidade do Doppler. São transmitidos dois pulsos invertidos de ultrassom, causando um cancelamento do sinal tecidual, enquanto o sinal em segunda harmônica persiste. Enquanto suprime o sinal tecidual, potencializa os sinais originários dos meios de contraste por microbolhas. Essa técnica melhora a distinção do contraste em relação ao fundo tecidual, permitindo melhor resolução de contraste e melhores diferenças de contraste em relação ao tecido⁽⁶⁵⁾.

1.7.1.2 Índice Mecânico

O índice mecânico (IM) do feixe de ultrassom é utilizado para medir a potência do pulso emitida pelo aparelho de ultrassonografia⁽⁵³⁾. Uma microbolha se comprime ou se expande quando submetida à variação de pressão determinada pela potência acústica do feixe de ultrassonografia. A microbolha se comprime com o aumento da pressão na fase positiva do ciclo sonoro, e se expande com a redução da pressão na fase negativa deste ciclo. Essa variação volumétrica das microbolhas tem como consequência a origem do sinal de harmônica, gerando um aumento da intensidade de sinal.

O IM traduz no monitor a estimativa do pico de pressão negativa no interior do campo ultrassonográfico no qual o tecido está exposto⁽⁶²⁾, podendo variar de 0,05 a 1,9.

Três fenômenos ocorrem com a alteração do IM: com **IM baixo (baixa potência acústica), em torno de 0,1**, não ocorre efeito significativo do contraste, pois as microbolhas sofrem oscilação linear apresentando rarefação e compressão iguais; com **IM médio (potência acústica intermediária), entre 0,2 e 0,7**, ocorre efeito persistente do contraste devido à oscilação não linear sofrida pelas microbolhas; finalmente, com **IM alto (alta potência acústica), entre 0,8 e 1,9**, ocorre intenso efeito de contraste, porém de curta duração devido à destruição das microbolhas⁽⁶²⁾.

Desta forma o operador pode controlar a intensidade de sinal ultrassonográfico, através da regulação da potência de insonação (traduzida por meio do IM), fazendo com que a microbolha se expanda ou se comprima dentro dos parâmetros desejáveis. O efeito de contraste é máximo quando se coloca um IM alto, porém ocorre a destruição das microbolhas e, conseqüentemente, há uma duração menor do efeito de contraste, de poucos milissegundos⁽⁶²⁾. Resumidamente, quanto maior o IM no aparelho de ultrassonografia, maior será a destruição das microbolhas, maior será a contrastação das estruturas estudadas, porém menor será a meia-vida do contraste na circulação.

1.7.2 Doppler Colorido ou de Amplitude Associado à Ultrassonografia com Contraste (US com contraste)

O Doppler colorido ou de amplitude associado à US com contraste é muito útil para reforçar o efeito de contraste, mas pode gerar muitos artefatos, levando ao “borramento” da cor e à baixa resolução intrínseca, devendo ser usado com parcimônia⁽⁵²⁾.

1.7.3 Aplicações Clínicas da Ultrassonografia com Contraste

A US com contraste permite a avaliação vascular estrutural (macrocirculação) e a avaliação da contrastação ou perfusão tecidual⁽⁵²⁾. A avaliação vascular estrutural (macrocirculação) basicamente estuda a presença ou não de fluxo no vaso e a morfologia da luz deste vaso como, por exemplo, na pesquisa de fluxo residual vascular, na qual é difícil o diagnóstico entre oclusão e pseudo-oclusão^(44,50,55-58). Já a avaliação perfusional permite caracterizar o padrão e a intensidade de captação tecidual, útil principalmente no estudo de neoplasias⁽⁷²⁾.

A US com contraste fornece informações detalhadas do suprimento sanguíneo nas lesões teciduais, similares às aquelas fornecidas pelos métodos seccionais (angio-TC e angio-RM) por incluir as informações hemodinâmicas nas diferentes fases vasculares⁽⁷²⁾. A US com contraste é usada principalmente para a avaliação do coração e de nódulos hepáticos, porém inúmeros estudos estão sendo realizados em outras áreas⁽⁵²⁾.

Sem dúvida nenhuma a avaliação da microcirculação com realce do parênquima determinou um novo paradigma no diagnóstico por imagem, como

ocorreu com os meios de contraste na tomografia e na ressonância magnética. Hoje se acredita que a US com contraste apresente boa acurácia quando comparada à angio-TC e a angio-RM na avaliação dos nódulos hepáticos^(73,74). A avaliação de tumores em outros órgãos também tem sido motivo de estudos, como nos tumores de rim⁽⁷⁵⁾, tireoide⁽⁷⁶⁾ e próstata⁽⁷⁷⁾, entre outros.

Alguns estudos foram feitos na avaliação pós-operatória dos transplantes, mais especificamente no transplante de rim⁽⁷⁸⁾ e hepático para pesquisa de possíveis complicações vasculares⁽⁷⁹⁾. Também no controle dos resultados após procedimentos intervencionistas surgiram estudos, como é o caso da ablação de lesões hepáticas⁽⁸⁰⁾ e de câncer de próstata⁽⁸¹⁾. Rossi et al.⁽⁸²⁾ estudaram o diagnóstico de trombose tumoral na veia porta com a US com contraste.

Quanto à avaliação da aorta e dos vasos periféricos, existem alguns estudos⁽⁸³⁾, como na avaliação das endopróteses, especialmente no acompanhamento pós-tratamento endovascular dos aneurismas de aorta, para pesquisa de persistência de sangue no saco aneurismático, os chamados “*Endoleaks*”^(84,85). E finalmente experimentos no diagnóstico diferencial entre oclusão e pseudo-oclusão da ACI^(44,50,55-58), que é justamente relacionado ao assunto do nosso estudo.

A equipe de médicos do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo da qual faço parte tem realizado vários projetos de pesquisa usando a US com contraste (nódulos de tireoide, nódulos hepáticos, nódulos renais, nódulos de próstata, com pâncreas transplantado, controle após procedimentos intervencionistas, como na ablação de câncer de próstata e de tumores renais). A grande estrutura, tanto física como humana, que tem sido desenvolvida nestes últimos anos no nosso serviço com a

ajuda dos trabalhos citados, proporcionou-me a oportunidade de realizar este estudo.

1.7.4 Contraindicações e Reações Adversas dos Meios de contraste em Ultrassonografia

Os meios de contraste em ultrassonografia não devem ser administrados a pacientes com *shunts* cardíacos (da direita para a esquerda, bi-direcional ou transitórios da direita para a esquerda), ou com hipersensibilidade a perfluorcarbono. Estes meios de contraste também são contraindicados em pacientes com hipertensão pulmonar ou com condições cardiopulmonares instáveis (infarto agudo do miocárdio, síndromes coronarianas agudas, insuficiência cardíaca congestiva instável, arritmias ventriculares graves ou insuficiência respiratória, incluindo os pacientes que receberam ventilação mecânica).

Os efeitos adversos mais frequentes relatados na literatura são dor ou parestesia no local da punção, dor lombar e, raramente, reações de alergia e danos à microcirculação⁽⁸⁶⁾. Raras reações graves foram relatadas, como: parada cardíaca ou respiratória fatal, perda de consciência, convulsões, arritmias sintomáticas (fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia ou fibrilação ventricular), hipotensão arterial, desconforto respiratório ou isquemia cardíaca⁽⁸⁷⁾. Na ausência dessas condições, é recomendável observar de perto os pacientes durante e após a administração do meio de contraste em ultrassonografia. É aconselhável ter uma equipe de ressuscitação cardiopulmonar e equipamentos disponíveis antes da administração deste meio de contraste e acompanhar todos os pacientes para eventuais reações agudas.

1.7.4.1 Segurança dos Meios de Contraste em Ultrassonografia

Um estudo multicêntrico recente que incluiu mais de quatro milhões de pacientes hospitalizados indicou que existe taxa de mortalidade similar dos pacientes que receberam o meio de contraste em ultrassonografia (Definity®) durante exames de ecocardiograma em repouso, quando comparados com pacientes que não receberam contraste⁽⁸⁸⁾. Esse estudo foi elaborado para determinar as taxas de mortalidade no curto prazo (< 24 horas) de pacientes hospitalizados que haviam sido submetidos a exames de ecocardiografia com e sem contraste. O estudo da população consistiu em mais de quatro milhões de pacientes que fizeram ecocardiografia sem contraste e mais de 58.000 que fizeram estudos com contraste. A taxa de mortalidade foi de 1,08% para os pacientes que haviam feito exames de ecocardiografia sem contraste e de 1,06% para os pacientes que haviam feito exames de ecocardiografia com contraste. Embora os pacientes que receberam o contraste fossem doentes e com um alto risco de mortalidade antes do exame de imagem cardíaca, estes pacientes na verdade tiveram um risco 24% menor de mortalidade quando comparados àqueles que haviam realizado o exame de ecocardiografia sem contraste. Esse estudo forneceu informações seguras sobre o uso do contraste por microbolhas em ultrassonografia, que sofreu um intenso controle governamental americano. Os resultados corroboram outro estudo retrospectivo multicêntrico, publicado recentemente, que também não demonstrou aumento da mortalidade em pacientes submetidos à ecocardiografia com contraste quando comparados a pacientes submetidos a exames sem contraste⁽⁸⁹⁾. Os achados desse estudo multicêntrico foram apresentados em parte em um encontro do *United States Food and Drug*

Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee em junho de 2008, e foram publicados em dezembro de 2008 no *The American Journal of Cardiology*⁽⁸⁹⁾. Esses resultados indicam claramente que não há nenhum risco adicional associado a estudos realizados com contraste por microbolhas em ultrassonografia.

1.7.4.2 Comparação das Reações Adversas entre os Meios de Contraste Usados em Outros Métodos de Imagem (Contraste Iodado e quelato de Gadolínio)

Comparativamente aos meios de contraste por microbolhas em ultrassonografia, os outros métodos de imagem disponíveis para o diagnóstico de oclusão e estenoses perto da oclusão – a angiografia com subtração digital (ASD), angio-TC e mesmo a angio-RM – são potencialmente mais nocivos. O contraste iodado usado tanto na angiografia como na angio-TC pode apresentar reações adversas imediatas, porém isso ocorria de forma muito mais importante no passado, quando os meios de contraste eram de alta osmolaridade. Esses efeitos foram relatados como sendo em torno de 12,7% dos pacientes⁽⁹⁰⁾. Com o advento do contraste iodado de baixa osmolaridade, este número reduziu para 3,1% dos pacientes. No entanto, a mortalidade era estimada em um óbito para cada 100.000 exames em um estudo de 1991⁽⁹⁰⁾. Com o uso generalizado dos meios de contraste de baixa osmolaridade essa incidência caiu^(91,92).

Mesmo que bem mais raras atualmente, as reações adversas ainda podem colocar os pacientes em risco. O quelato de gadolínio, meio de contraste usado na

ressonância magnética, outro método de imagem com boa acurácia na detecção de estenoses perto da oclusão de ACI, também é uma fonte de reações adversas⁽⁹³⁻⁹⁵⁾. Um aspecto relevante é que pacientes com história de reação ao meio de contraste iodado parecem ter um risco aumentado de desenvolver alergia ao quelato de gadolínio^(91,92).

Embora tenha havido uma redução significativa na porcentagem de pacientes que sofrem reações adversas com o uso desses meios de contraste, em parte devido ao advento do contraste iodado de baixa osmolaridade e ao uso de medicações dadas antes do exame para prevenir essas reações, o risco continua associado com o uso de meios de contraste iodado de baixa osmolaridade e ao gadolínio^(90,96-102).

Não podemos deixar de citar um estudo recente, de 2009⁽⁹²⁾, e um dos mais importantes sobre o tema, realizado durante quatro anos com um grande número de pacientes, tanto com o contraste iodado de baixa osmolaridade, quanto com o quelato de gadolínio. Nesse estudo, Hunt et al.⁽⁹²⁾ concluíram que ambos, tanto o contraste iodado quanto o quelato de gadolínio, estão associados a uma taxa muito baixa de reações adversas. A maior parte dessas reações são leves e podem ser tratadas no próprio Departamento de Radiologia.

1.7.5 Disponibilidade e Situação Atual dos Meios de contraste em Ultrassonografia

Até 2008, o Definity, meio de contraste para uso comercial, estava disponível no Brasil, porém, a partir deste ano, a Squibb-Bristol Meyer deixou de produzir o Definity no país. O único meio de contraste utilizado no Brasil atualmente é o PESDA

(Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose Albumin)⁽⁶⁷⁾, produto não industrializado, preparado em ambiente hospitalar, de uso em até 14 dias quando mantido em ambiente refrigerado, de baixo custo em relação aos contrastes industrializados.

O Instituto do Coração de São Paulo (InCor), local onde foi manufaturado o meio de contraste utilizado nos pacientes do nosso estudo, produz o PESDA há vários anos, sendo um dos primeiros serviços do Brasil a manufaturar este contraste.

2 OBJETIVO

Avaliar prospectivamente a acurácia da ultrassonografia com meio de contraste no diagnóstico de oclusão da ACI cervical, diferenciando-a entre oclusão e pseudo-oclusão, comparando:

- a) A acurácia da US com contraste com a US Doppler convencional.
- b) A acurácia da US com contraste com a angiotomografia computadorizada, nosso método padrão-ouro.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

Estudo prospectivo realizado entre junho de 2006 e junho de 2008 no Serviço de Ultrassonografia do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Primeiramente foram estudados 92 pacientes com diagnóstico inicial de oclusão da ACI, triados pelo Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão abaixo relacionados, foram avaliados no total 72 pacientes, somando 78 artérias carótidas internas ocluídas pela US Doppler, uma vez que seis pacientes apresentavam oclusão bilateral.

3.1.1 Critérios de Inclusão

Pacientes sintomáticos com oclusão da ACI diagnosticados por meio da US Doppler convencional realizada em outro serviço e confirmados pela US Doppler convencional realizado pelo pesquisador (1) deste protocolo, que concordassem em participar do estudo, assinando o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”.

Os sintomas referidos são os relacionados ao acidente isquêmico transitório: amaurose, paresia e parestesia em membros inferiores, superiores e face, e afasia, com duração de poucos minutos (embora possam durar até 24h).

3.1.2 Critérios de Exclusão

Função renal alterada: contra-indicação da angio-TC (8 casos).

Exames realizados na fase preliminar do estudo, considerados como casos-piloto (9 casos).

Pacientes que não retornaram para fazer a angio-TC (7 casos).

Desta forma, totalizaram o estudo 72 pacientes, com 78 ACI ocluídas.

3.2 Métodos

3.2.1 Algoritmo de exames

Os pacientes foram examinados na seguinte sequência de exames:

I. US Doppler (Etapa I): realizada pelo pesquisador (1) com experiência de 16 anos na área de ultrassonografia Doppler, para confirmação da suspeita de oclusão na ACI previamente diagnosticada por uma US Doppler realizada em outro serviço;

II. US com Contraste (Etapa II): realizada pelo pesquisador (1) após a confirmação de oclusão da ACI na Etapa I do estudo, para estudar a possibilidade de luz patente residual (pseudo-oclusão) na ACI;

III. Angio-TC (Etapa III): utilizado como padrão-ouro⁽⁴²⁾. Cada estudo foi avaliado por dois radiologistas: pesquisador (2) e pesquisador (3) com experiência na área de 10 anos, que desconheciam o resultado da US com contraste e também o resultado do colega. Posteriormente, nos casos de divergência (6 pacientes), os pesquisadores 2 e 3 se reuniram e decidiram em comum acordo.

3.2.1.1 Protocolo para realização da US Doppler e da US com Contraste

3.2.1.1.1 Equipamento

Foram utilizados os aparelhos da marca HDI 5000 e o IU 22 (Philips, Montana, EUA).

Foram utilizados transdutores lineares com frequência fundamental de 5,0 a 12 MHz, convexos de 3,5 a 5,0 MHz e endocavitário de 4,0 a 8,0 MHz, dependendo do biótipo e da anatomia das artérias carótidas cervicais do paciente com o objetivo de obter o máximo possível de sensibilidade, não importando a resolução espacial. Os parâmetros de processamento de sinal do aparelho de ultrassonografia foram regulados exclusivamente para a avaliação de vasos periféricos especificamente do segmento cervical das artérias carótidas tanto nos exames de US Doppler como nos exames de US com contraste. Na US com contraste, para obter maiores vantagens das propriedades acústicas do meio de contraste, foram utilizadas as técnicas de imagem harmônica tecidual de pulso invertido e potência de insonação (representada pelo índice mecânico) adequada.

3.2.1.1.2 Técnica de Exame

Os pacientes foram avaliados em posição supina com extensão e rotação contralateral da cabeça ao segmento carotídeo estudado. As artérias carótidas cervicais foram avaliadas, com especial atenção para a artéria carótida interna (ACI), que foi avaliada em toda a sua extensão extracraniana, desde sua emergência junto à

bifurcação até seus segmentos mais distais, usando-se, para isso, além dos transdutores lineares, os transdutores convexos e/ou endocavitários.

Os cortes ultrassonográficos foram feitos predominantemente no eixo longitudinal do vaso, porém sendo complementado com corte transversal, quando necessário.

As janelas de acesso usadas para caracterização da carótida interna foram pelas vias: cervical anterior, anterolateral e, eventualmente, posterolateral, quando necessário.

3.2.1.1.2.1 US Doppler (Etapa I do Estudo)

Imagem Modo B: foi usada para a avaliação inicial da ACI e investigação da presença de material ocupando a luz do vaso e espessamentos parietais.

Doppler colorido (convencional ou de amplitude) e Doppler pulsado: pesquisaram a existência ou não de fluxo sanguíneo dentro da ACI. A regulação dos parâmetros de processamento de sinal do aparelho foi feita para se conseguir o máximo possível de sensibilidade na detecção de fluxo sanguíneo.

- PRF: mínimo possível (~125 Hz).
- Ganho: máximo possível (até 100%).
- Frequência Fundamental: Linear de 5,0 a 12 MHz, convexo de 3,5 a 5,0 MHz e endocavitário de 4,0 a 8,0 MHz.

3.2.1.1.2.2 US com Contraste (Etapa II do Estudo)

Cada paciente foi submetido ao estudo de ultrassonografia com a utilização do meio de contraste por microbolhas. Foi usado o contraste por microbolhas denominado PESDA (*Perfluoropropane-Exposed Sonicated Dextrose Albumin*)⁽⁶⁷⁾, composto por uma mistura de 5% de dextrose e 5% de uma solução de albumina humana com adição do gás decafluorobutano manufaturado pelo próprio médico pesquisador no setor de ecocardiografia do Instituto do Coração de São Paulo (InCor), de acordo com a técnica proposta pelo Dr. Thomas Porter, da Universidade de Nebraska (EUA)⁽⁶⁷⁾.

O meio de contraste por microbolhas foi injetado em bolo em veia periférica (3ml), seguido de um *flush* de 10ml de solução salina. A US com contraste foi realizada da mesma forma que a US Doppler anteriormente descrita. As imagens foram analisadas procurando identificar o fluxo no interior da artéria carótida interna.

Da mesma forma que na fase I do estudo, realizado com US Doppler, a regulagem dos parâmetros de processamento de sinal do aparelho foi feita a fim de se conseguir o máximo possível de sensibilidade na detecção de fluxo sanguíneo.

- PRF: mínimo possível (~125 Hz).
- Ganho: máximo possível (até 100%).
- Frequência Fundamental: Linear de 5,0 a 12 MHz, convexo de 3,5 a 5,0 MHz e endocavitário de 4,0 a 8,0 MHz.
- Harmônica de pulso invertido. A frequência harmônica é o dobro da frequência fundamental, porém seu limite vai até atingir o nível máximo da frequência fundamental possível para cada transdutor.

- Potência acústica (IM) em torno de 0,4.

Para a redução dos bioefeitos em relação à regulação dos parâmetros de processamento do aparelho de ultrassonografia, tentou-se manter uma média de potência acústica baixa (IM em torno de 0,4), transdutores com baixa frequência e tempo curto de exposição acústica, como recomendado por Barnett et al.⁽⁸⁶⁾. Aumentava-se a potência acústica com o intuito de se conseguir o máximo possível de sensibilidade na detecção de fluxo somente em curtos intervalos de tempo.

Conjuntamente com a US, com contraste associou-se o uso do Doppler Colorido e o de Amplitude para aumentar a sensibilidade do método e melhorar a caracterização da luz residual. Em termos de sensibilidade na detecção do fluxo na ACI, e consequentemente no diagnóstico de oclusão ou pseudo-oclusão por esse método, não houve diferença com essa associação, porém a luz residual foi melhor caracterizada.

3.2.1.2 Protocolo para realização da Angio-TC (Etapa III do Estudo)

A angio-TC foi avaliada por dois outros pesquisadores (2 e 3), que desconheciam o resultado da US com contraste e também o resultado do colega (triplo cego). A angio-TC foi realizada em tomógrafo com multidetectores 16 fileiras e, durante o estudo, houve a substituição para tomógrafo de 40 fileiras de detectores (Philips MX8000IDT16 e Philips Brilliance 40, respectivamente - Philips Medical Systems, Amsterdam, Holanda), com injeção de 80 mL de contraste não iônico (concentração de 300 mg/mL – Henetix, Guerbet, França), preferencialmente com acesso no membro superior direito (veia antecubital), com fluxo de injeção de 4,0

mL/s, com utilização de bomba injetora.

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

As especificações para o tomógrafo de 16 fileiras foram as seguintes: 120 kv e 185 mAs, configuração de detectores 16 x 1 mm, tempo de rotação do conjunto tubo-detector de 0,5 segundos e *pitch* de 1, reconstruindo-se imagens axiais de 1 mm de espessura e 0,5 cm de incremento.

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

Para ambos, o diâmetro de reconstrução era ajustado à região cervical (entre 180 e 250 mm), e matriz de reconstrução de 512 x 512. Posteriormente, os exames foram processados em estação de trabalho (*Philips Extended Brilliance Workspace Workstation, Koninklijke Philips Electronics, Philips, Holanda*) pelos pesquisadores 2 e 3, sendo que todos os exames tiveram dupla leitura. O teste de concordância foi de 100% entre eles. Houve seis casos de divergência, que foram discutidos entre os pesquisadores 2 e 3, chegando-se a um consenso.

Após o término dos exames, os resultados foram comparados para a realização dos testes estatísticos referidos a seguir.

3.2.2 Documentação

Todos os exames de ultrassonografia sem e com contraste e de angio-tomografia computadorizada foram documentados em mídia digital (formatos AVI, JPEG, MPEG e DICOM), para análise posterior.

3.2.3 Estatística

Foram calculadas as medidas diagnósticas de um teste através do cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia (Tabela 1). Para cada uma das medidas diagnósticas também foi calculado o respectivo intervalo de confiança a 95% (IC 95%).

Tabela 1: Definição das medidas diagnósticas utilizadas neste estudo

Medida Diagnóstica	Definição
Sensibilidade	Proporção de um teste dar positivo entre sujeitos doentes.
Especificidade	Proporção de um teste dar negativo entre sujeitos saudáveis.
Valor Preditivo Positivo (VPP)	Proporção de doentes entre sujeitos com resultado do teste positivo.
Valor Preditivo Negativo (VPN)	Proporção de saudáveis entre sujeitos com resultado do teste negativo.
Acurácia	Proporção de sujeitos corretamente identificados.

O teste Qui-Quadrado de McNemar foi utilizado para a comparação da porcentagem de resultados positivos entre os dois exames.

Os cálculos das medidas diagnósticas foram realizados no *software Confidence Interval Analysis* (CIA) versão 2.1.2. Para os demais cálculos utilizou-se

o *software* SPSS 16.0 *for Windows* (SPSS Inc., 1989-2007).

Em toda a análise estatística adotou-se um nível de significância de 5%, ou seja, foram considerados como estatisticamente significantes os resultados que apresentaram “p” um valor inferior a 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 72 pacientes com exames datados de junho de 2006 a junho de 2008. A média de idade dos pacientes foi de 67 anos (desvio padrão = 11 anos), sendo a idade mínima observada de 41 anos, e a máxima, de 96 anos.

Dos 72 pacientes avaliados, 57 eram do sexo masculino (79,2%). Observou-se em 31 pacientes oclusão à direita, em 41 pacientes oclusão à esquerda, dos quais 6 apresentavam carótidas com oclusão bilateral. Dessa forma, o total de carótidas incluídas no estudo foi de 78.

Para cada uma das carótidas detectadas com oclusão pela ultrassonografia Doppler sem contraste, foram realizados outros dois exames: ultrassonografia com contraste e angiotomografia, sendo esta última considerada o padrão-ouro deste estudo (Figuras 6 e 7).

Figura 6 – Sequência de exames (paciente 1) com pseudo-oclusão da artéria carótida interna (ACI). – US Modo B mostra ACI com calibre reduzido e conteúdo hipoeocogênico sugerindo oclusão crônica (6A). US Doppler Colorido sem contraste demonstra ausência de fluxo na ACI (6B). US com contraste caracteriza fluxo residual na ACI (6C). O fluxo residual na ACI é mais bem demonstrado associando-se a US c/ contraste ao Doppler de Amplitude (6D). Angiotomografia (Padrão-ouro) confirma a presença de fluxo residual na ACI (6E). Angiotomografia com reconstrução 3D caracterizando o fluxo residual na ACI (6F).

7A

7B

7C

7D

Figura 7 - Sequência de exames (paciente 9) com oclusão da artéria carótida interna (ACI). Ausência de fluxo residual na ACI pela US com Doppler Colorido (7A), US com contraste (7B), associação da US com contraste ao Doppler de Amplitude (7C) e, finalmente, a Angiotomografia (Padrão-ouro), que confirmou a oclusão da ACI (7D).

A prevalência de oclusão entre as 78 carótidas detectadas como ocluídas pela ultrassonografia Doppler sem contraste e confirmadas pela angiotomografia foi de 73,1% (IC 95% [61,8%; 82,5%]).

Comparação entre a US Doppler sem contraste e a Angio-TC

A angio-TC diagnosticou como ocluídas 57 das 78 carótidas diagnosticadas como ocluídas pela US Doppler sem contraste, o que representa 73,1% dos casos. Por meio do Teste Qui-Quadrado McNemar, verificou-se que, quando comparada à angio-TC, a US Doppler sem contraste diagnosticou como ocluídas 26,9% a mais de carótidas do que a primeira ($p \leq 0,001$) (IC 95% [17,5% ; 38,2%]). Ou seja, a porcentagem de falsos positivos foi de 26,9% (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição das 78 carótidas ocluídas pela US Doppler sem contraste de acordo com resultado da angio-TC

		Angio-TC		Total
		Com oclusão	Sem oclusão	
US Doppler	Com oclusão	57	21	78
Sem contraste	Sem oclusão	-	-	-
Total		57	21	78

Por outro lado, a proporção de carótidas diagnosticadas como ocluídas através da US com contraste foi de 75,6% (59/78). Já a angio-TC diagnosticou como ocluídas 73,1% (57/78). Por meio do Teste Qui-Quadrado McNemar verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de carótidas ocluídas pela ultrassonografia com contraste, quando comparada com a observada pela angio-TC ($p = 0,500$) (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição das 78 carótidas ocluídas pela ultrassonografia Doppler sem contraste de acordo com resultado da ultrassonografia com contraste e da angiotomografia

		Angio-TC		Total
		Com oclusão	Sem oclusão	
US com contraste	Com oclusão	57	2	59
	Sem oclusão	-	19	19
Total		57	21	78

Nesta análise, a proporção de falsos positivos, ou seja, carótidas que foram classificadas como sendo ocluídas pela US com contraste quando na verdade eram não ocluídas foi de 2,6% (2/78). Por outro lado, não foi observado nenhum resultado falso negativo.

A Tabela 4 apresenta os resultados finais das medidas diagnósticas pela US com contraste comparado ao padrão-ouro (angio-TC).

Tabela 4: Medidas diagnósticas pela ultrassonografia com contraste

	US com Contraste
Sensibilidade	100,0% [95,4%; 100,0%]
Especificidade	90,5% [74,9%; 96,8%]
Valor Preditivo Positivo	96,6% [90,2%; 98,9%]
Valor Preditivo Negativo	100,0% [87,5%; 100,0%]
Acurácia	97,4% [91,0%; 99,7%]

Nesta casuística observou-se que, dentre as carótidas diagnosticadas como ocluídas pela ultrassonografia com contraste, a probabilidade de estarem realmente ocluídas é de aproximadamente 96,6%.

Comparando-se os dois métodos (US Doppler sem contraste e US com contraste), observa-se que houve uma maior porcentagem de oclusão pela ultrassonografia Doppler sem contraste quando comparada à ultrassonografia com contraste ($p < 0,001$), sendo a diferença da porcentagem de oclusão entre os dois exames estimada em 24,4% (IC 95% [15,3% - 35,4%]).

5 DISCUSSÃO

A informação de luz residual nos pacientes sintomáticos, com suspeita de oclusão da ACI, permite identificar quais são os candidatos a tratamento cirúrgico ou endovascular, melhorando, assim, o seu prognóstico.

Inúmeros estudos são concordantes em afirmar que a US Doppler tem boa acurácia na avaliação das estenoses de ACI^(29,45,103). O desafio reside nas estenoses próximas à oclusão, chamadas de pseudo-oclusão, onde o fluxo é tão lento que, mesmo em outros métodos de imagem com acurácia reconhecidamente superior à US Doppler, esse diagnóstico pode deixar dúvidas, podendo levar a um número considerável de falsos diagnósticos de oclusões^(41,42,45,50,104,105).

A angiografia com subtração digital (ASD), angio-TC e angio-RM, métodos de imagem disponíveis atualmente para esse diagnóstico, têm uma acurácia indiscutível^(40,42,105-107), sendo a ASD o padrão-ouro^(36,106,107). Porém alguns autores^(41,42) demonstram que a angio-TC tem 100% de sensibilidade e 100% de especificidade nesta avaliação, tanto para estenoses perto da oclusão como para oclusão, mostrando 100% de correlação com a ASD⁽⁴²⁾, com a vantagem de ser um método menos invasivo.

Conforme relatado anteriormente, os meios de contraste por microbolhas em ultrassonografia aumentam substancialmente a intensidade de sinal do ultrassom na circulação sanguínea⁽⁵³⁾, e já foram citados por vários autores como uma alternativa superior à US Doppler em inúmeras situações, inclusive nas suspeitas de oclusão de ACI^(44,50,55,56,58).

O que nos motivou a realizar este estudo foram as vantagens da ultrassonografia com o uso do meio de contraste por microbolhas, entre as quais podemos ressaltar: método não invasivo, sem radiação ionizante, sem contraste

iodado ou quelato de gadolínio, e, consequentemente boa tolerância, além do fato de o gás perfluorcarbono ser eliminado pela respiração, o que permite seu emprego em pacientes com problemas renais, além do baixo custo.

Nosso estudo avaliou a acurácia da US com contraste em pacientes com aparente oclusão da ACI pela US Doppler de triagem, usando a angio-TC como padrão-ouro. Estudos similares^(44,50,56,57,108) utilizaram a angiografia (ASD) como padrão-ouro, ou compararam a confiabilidade da US com contraste com a angio-RM^(50,56,108). A ASD é um método invasivo e com considerável morbidade e mortalidade, com riscos que incluem aproximadamente 4% de acidente isquêmico transitório e 1% de acidente vascular cerebral e morte⁽³⁶⁾. Por esse motivo, outros métodos de imagem têm sido sugeridos. Já a angio-TC é aceita como padrão-ouro, similar à angiografia e superior à angio-RM, o que justifica nossa escolha^(41,42).

5.1 Técnica de Exame

Quanto à técnica de exame de ultrassonografia com e sem contraste, merece destaque o uso do transdutor endocavitário (4,0 a 8,0 MHz), que foi de grande importância neste estudo, facilitando a avaliação da ACI, notadamente nos segmentos mais distais, permitindo diagnosticar pseudo-oclusões que não seriam possíveis com o transdutor linear (Figura 8).

Figura 8 – ACI com pseudo-oclusão (paciente 12). Associação da US com contraste ao Doppler colorido avaliado com transdutor linear (8A) e com transdutor convexo (8B). O transdutor convexo facilita a caracterização de uma maior extensão da ACI até seus segmentos mais distais.

Outro aspecto fundamental foi o uso do Doppler colorido e principalmente o de amplitude associados à US com contraste. Essa associação aumenta a intensidade do sinal do fluxo quando comparado à US com contraste usada isoladamente, aspecto já relatado por outros autores^(55,108), facilitando a detecção de fluxos lentificados e da morfologia da luz residual. Embora estejamos de acordo com essa opinião, nos resultados finais deste estudo a acurácia da US com contraste isoladamente não mostrou diferença quando comparada à US com contraste associada ao Doppler

colorido e de amplitude.

Liu et al.⁽⁶⁵⁾, por sua vez, ressaltaram que o Doppler colorido e o de amplitude eram mais utilizados anteriormente nos estudos de ultrassonografia com meios de contraste, sendo úteis, porém não ideais, devido aos intensos artefatos produzidos, como por exemplo a baixa resolução de imagem e ao artefato de “borramento” da cor. É preciso discordar parcialmente dessas afirmações, especificamente em relação à avaliação de estenoses arteriais, pois, apesar dos artefatos que realmente ocorrem com a associação do Doppler de amplitude e do colorido, eles ainda podem ser considerados instrumentos muito úteis quando associados à US com contraste, intensificando ainda mais o sinal de fluxo residual com contraste na artéria obstruída. Esse fato foi constatado no nosso estudo.

Diferentes casuísticas envolvendo a avaliação de diversos territórios vasculares como: renal, circulação portal, cerebral, carótidas extracranianas e outros vasos periféricos, demonstraram que a associação da US com contraste quando associada com o Doppler colorido e o de amplitude melhora significativamente a acurácia do método^(44,55,58,59,108). No presente estudo, a acurácia na detecção do fluxo na ACI e, conseqüentemente, no diagnóstico de oclusão ou pseudo-oclusão pelo método não mostrou diferença com essa associação nos resultados estatísticos; porém, em termos de análise subjetiva, o fluxo e a luz residual foram mais bem caracterizados.

Como observado no trabalho de Siddu et al.⁽⁵⁹⁾, para contornar o inconveniente dos artefatos gerados pela associação da US com contraste com o Doppler colorido e o de Amplitude, deve-se ajustar o ganho do Doppler de amplitude e/ou colorido durante o exame, reduzindo-os ao máximo nível possível,

minimizando, assim, o artefato de “borramento” que, apesar de continuar ocorrendo, permite uma boa caracterização e individualização do fluxo residual (Figura 9). Em nosso estudo regulamos o ganho do Doppler da forma descrita por Sidhu et al.⁽⁵⁹⁾ e corroboramos com suas observações.

Figura 9 – US com contraste associada ao Doppler de Amplitude em uma pseudo-oclusão de ACI (paciente 12). US c/ contraste associada ao Doppler de Amplitude com regulagem inadequada dos parâmetros de processamento de sinal do aparelho de US, determinando intenso artefato de *borramento* (9A). Correção dos parâmetros de processamento de sinal do aparelho (Escala e Ganho) reduzindo o artefato de *borramento* (9B)

Outro fator importante a ser ressaltado é que o Doppler colorido associado à US com contraste produz maiores artefatos de “borramento” (*blooming effect*), enquanto o Doppler de amplitude causa menor artefato de “borramento” quando associado à US com contraste, como afirmaram Ferrer et al.⁽⁵⁵⁾, indo ao encontro do que foi observado no nosso estudo, em termos subjetivos.

Sabe-se também que a infusão contínua do meio de contraste reduz esses artefatos quando comparada à injeção em bolo, além de permitir um tempo maior de realce aproveitável^(59,109-112). Quando o meio de contraste é administrado em bolo, sua duração de realce é limitada⁽¹¹³⁾. No entanto, a infusão contínua e mesmo as administrações repetidas de outras doses de contraste podem ser feitas para prolongar o tempo de realce⁽¹⁰⁹⁾. No nosso estudo foi realizada a administração em bolo do meio de contraste e o tempo de duração do realce na carótida foi mais do que o suficiente para a avaliação do fluxo no vaso.

Apesar de, na fase inicial da avaliação do paciente, ainda sem o uso do meio de contraste por microbolhas, utilizarmos não só o Doppler colorido, mas também o Doppler de amplitude para aumentar a sensibilidade da ultrassonografia, ainda assim a US com contraste se mostrou mais confiável que os dois juntos. Contrariamente aos nossos achados, Furst et al.⁽¹⁰⁸⁾ não observaram diferença significativa de acurácia entre a US com contraste e a US convencional (sem contraste) com Doppler de amplitude, concluindo melhores resultados da US com contraste somente quando comparada à US convencional com o Doppler colorido.

5.2 Análise dos Resultados

Avaliamos 78 ACI com suspeita de oclusão, sendo que em 21 ACI encontramos luz residual pela angio-TC, considerada padrão-ouro neste estudo. Os resultados mostrados pela US com contraste não estiveram de acordo com os da angio-TC somente em 2 casos, quando foi observado oclusão da ACI pelo primeiro método enquanto o segundo revelou luz residual (pseudo-oclusão). É possível afirmar que a US com contraste, quando comparada a US Doppler sem contraste, reduz a porcentagem de falso positivo para oclusão de 26,9% (21/78) para 2,6% (2/78), respectivamente. Essa diferença de 24,4% é estatisticamente significativa ($p=0,001$), demonstrando que a US com contraste é mais confiável do que a US Doppler sem contraste. Corroborando esses achados, contudo em menor proporção que o nosso estudo, Furst et al.⁽¹⁰⁸⁾ observaram que a US com contraste reduziu os falsos negativos para luz residual de 30% para 17%.

No presente estudo, demonstrou-se que a US com contraste apresenta boa sensibilidade, especificidade e acurácia no diagnóstico de oclusão da ACI, de 100,0%, 90,5% e 97,4%, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de carótidas ocluídas diagnosticadas pela US com contraste quando comparada à angio-TC ($p = 0,999$), demonstrando que a acurácia entre os métodos é igual.

Concordantes com a nossa casuística, alguns trabalhos demonstraram que a US com contraste é um método confiável na diferenciação entre oclusão e pseudo-oclusão de ACI e superior a US Doppler^(44,50,55,56,58). Hammond⁽⁵⁰⁾, Ferrer⁽⁵⁵⁾ e Ohm et al.⁽⁵⁶⁾, entre outros, obtiveram ótimos resultados, com 100% de sensibilidade e

especificidade. Porém Hammond⁽⁵⁰⁾ e Ohm et al.⁽⁵⁶⁾ utilizaram uma casuística menor quando comparada à nossa, respectivamente 10 e 31 pacientes, além do fato de Hammond⁽⁵⁰⁾ e Ferrer et al.⁽⁵⁵⁾ terem utilizado contraste de primeira geração, enquanto neste estudo usamos o de segunda geração, que é mais sensível.

No presente estudo foram incluídos somente pacientes com diagnóstico de oclusão total da ACI pela US Doppler, como fez Hammond et al.⁽⁵⁰⁾. Diferentemente, outros autores^(44,56,57,108) incluíram também pacientes com pseudo-oclusão, o que poderia justificar resultados mais expressivos.

5.3 Aspectos Adicionais deste Estudo: Vieses e Perspectivas

Quanto às reações adversas e à segurança dos meios de contraste em ultrassonografia este trabalho foi concordante com estudos multicêntricos importantes sobre o tema^(88, 89), não demonstrando reações adversas entre os pacientes analisados, confirmando a segurança do uso do contraste de microbolhas em ultrassonografia. Para a redução dos bioefeitos em relação à regulação dos parâmetros de processamento do aparelho de ultrassonografia, foi usado baixo IM ($\leq 0,4$), transdutores com baixa frequência e tempo curto de exposição acústica, como recomendado por Barnett et al.⁽⁸⁶⁾.

Comparativamente às reações adversas do meio de contraste iodado usado na angio-TC, neste estudo nenhum dos 72 pacientes submetidos à angio-TC apresentou reações adversas após a sua administração, o que demonstra concordância com Hunt et al.^(91,92), indicando boa tolerância a esse meio de contraste.

Apesar de não ser o foco do nosso estudo, foi possível observar que a US com

contraste também é útil na avaliação da aparência do vaso, mesmo nos segmentos mais distais da ACI cervical, permitindo avaliar o calibre pós-estenótico e possíveis estenoses sequenciais, possibilitando indicar o melhor tratamento para o vaso estenosado (endarterectomia ou tratamento endovascular), como demonstrou Hammond⁽⁵⁰⁾.

É sabido que as placas parietais calcificadas atrapalham de forma importante a caracterização de fluxo no interior do vaso na avaliação com US com Doppler. A US com contraste permite delinear melhor o contorno do vaso e da placa intraluminal. O fluxo pode ser mais bem caracterizado nas regiões com placa parietal calcificada, em segmentos onde a sombra acústica não seja tão importante (diminutos segmentos sem sombra) e distalmente a esta calcificação, em decorrência da maior refletividade das microbolhas.

Por meio da realização dos exames da nossa casuística, foi possível concordar com outros autores^(44,56,114), que observaram que a US com contraste permite determinar com maior acurácia o fluxo em vasos muito calcificados e, inclusive, evidenciar melhor a superfície das placas, facilitando assim o diagnóstico de ulcerações. Esses achados, porém, não entraram em nossos dados estatísticos.

Na pseudo-oclusão da ACI, a US com contraste permite uma boa caracterização da forma do coto residual, sendo que no nosso estudo alguns apresentaram a forma em “chama de vela” (4 pacientes) (Figura 10). Esse formato do coto facilita localizar o cateter para passar o fio guia num procedimento endovascular de desobstrução, como demonstra o trabalho de Puech Leão et al.⁽¹¹⁵⁾.

10A

10B

10C

Figura 10 – Sinal da chama de vela pela Ultrassonografia e pela Angiotomografia com contraste que facilita a colocação do fio guia durante o procedimento endovascular (paciente 50). Ultrassonografia com contraste mostra o chamado aspecto em chama de vela, com uma luz residual que reduz progressivamente (10A). Angiotomografia mostra a mesma redução progressiva da luz residual (10B e 10C).

É possível então inferir que a US com contraste facilita o planejamento terapêutico, pois, além de permitir o diagnóstico acurado entre pseudo-oclusão e oclusão da ACI, consegue avaliar bem a morfologia da luz residual, que é outra informação importante. Esse poderia ser tema de estudos futuros.

Outro aspecto importante e que não foi contemplado no nosso estudo e em nenhum dos outros estudos relacionados ao tema^(44,50,55,56,58) é que, a partir do momento em que se caracteriza fluxo residual na ACI com a US com contraste, poderia ser de grande utilidade a complementação do exame com o Doppler espectral para diagnosticar uma possível oclusão distal (intracraniana) deste vaso. Se o padrão espectral detectado for de alta impedância, com diástole zero ou principalmente reversa em um leito distal que deveria apresentar baixa resistência, como é o caso do cérebro, podemos inferir uma provável oclusão ou pseudo-oclusão distal/intracraniana deste vaso.

Apesar de não ter sido o foco do nosso estudo, um dos pacientes excluídos da estatística final por não ter realizado a angio-TC devido a problemas renais evidenciou este aspecto (Figura 11). Na ultrassonografia com contraste ele apresentou fluxo na ACI, já na complementação com Doppler espectral apresentou padrão de alta impedância, o que sugere oclusão/pseudo-oclusão distal (intracraniana). Dessa forma, podemos concluir que a ultrassonografia com contraste isoladamente permite definir somente se existe ou não fluxo no segmento extracraniano da ACI; já quando associada ao Doppler espectral, permite agregar maiores informações, indicando se existe uma provável oclusão/pseudo-oclusão distal (intracraniana), ampliando a capacidade diagnóstica do método e aumentando a sua confiabilidade.

11A

11B

Figura 11 – Avaliação da ACI extracraniana com pseudo-oclusão pela ultrassonografia indicando provável oclusão ou pseudo-oclusão distal/intracraniana da ACI (paciente excluído da pesquisa). US com contraste associada ao Doppler colorido (11A). Doppler espectral da ACI mostra curva com diástole reversa indicativo de leito distal com alta resistência ao fluxo sugestivo de pseudo-oclusão distal/intracraniana da ACI (11B).

Além de facilitar o diagnóstico nas estenoses perto da oclusão, como mostra nosso estudo, a US com contraste consegue avaliar a vascularização das placas carotídeas, permitindo identificar se uma placa é ou não instável, e, conseqüentemente, se tem ou não risco de embolizar, conforme demonstraram Staub et al.⁽¹¹⁶⁾. Esses autores⁽¹¹⁶⁾ concluíram que a presença e o grau de *vasa vasorum* na adventícia e a neovascularização da placa estiveram diretamente associados a AVCs e a doença cardiovascular, confirmando o conceito de que a neovascularização intraplaca está vinculada à instabilidade e à vulnerabilidade da placa. Dessa forma, uma outra perspectiva para a US com contraste é a de servir como uma valiosa ferramenta de triagem para identificar pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares e AVCs.

Seria interessante ter realizado este estudo com dupla leitura para os exames de ultrassonografia Doppler e ultrassonografia com contraste, pois daria maior confiabilidade aos resultados. Por outro lado, decidimos que somente uma pessoa – pesquisador (1) – faria os exames de ultrassonografia, pois, desta forma, o paciente seria submetido ao método uma única vez e, conseqüentemente, a um campo de insonação menor. A injeção de contraste por microbolhas em US também seria utilizada uma única vez no paciente, reduzindo a possibilidade de reações adversas. Além disso, como a ultrassonografia é um método operador-dependente, seria inviável uma releitura por outro pesquisador dos exames digitalizados realizados pelo pesquisador (1).

É desejável a correlação com o procedimento cirúrgico, porém somente alguns pacientes deste protocolo foram submetidos a este tratamento após o diagnóstico de pseudo-oclusão. É importante, porém, lembrar que como

consequência deste estudo o Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que encaminhou estes pacientes, está desenvolvendo novo protocolo. Os pacientes com pseudo-oclusão diagnosticados neste estudo estão sendo tratados com procedimento endovascular e colocação de “*Stent*” (Figura 12). Os resultados iniciais deste trabalho já estão no artigo de Puech-Leao et al.⁽¹¹⁵⁾, publicado em fevereiro de 2010. Pretendemos continuar com este protocolo para aumentar a casuística e também acompanhar os resultados após o tratamento endovascular e a colocação de *Stent*, dando maior aplicabilidade ao nosso estudo.

12A

12B

12C

12D

12E

Figura 12 – Controle após tratamento endovascular com colocação de *Stent* de uma pseudo-oclusão da ACI (paciente 23). US Modo B (12A). US Doppler colorido (12B). US Doppler espectral (12 C). Angiotomografia (12 D). Angiotomografia c/ reconstrução 3D.

Um aspecto que deve ser considerado é que, entre a realização da US com contraste e da angio-TC, poderia ocorrer a oclusão de uma ACI com estenose crítica; ou seja, se a US com contraste mostrasse fluxo residual em uma ACI (pseudo-oclusão) e uma oclusão ocorresse antes da realização do exame padrão-ouro, a angio-TC. Dessa forma, o resultado da US com contraste seria discordante com o padrão-ouro (angio-TC) em decorrência não de erro diagnóstico, mas de oclusão da ACI no intervalo entre os exames, resultando em um viés. Esse fato não ocorreu neste estudo, pois os dois pacientes que apresentaram discordância entre a US com contraste e a angio-TC mostraram aparente oclusão da ACI pela US com contraste e não ao contrário.

Um fator desfavorável da US com contraste em relação aos exames multiplanares é o de não permitir a avaliação dos vasos para acesso à carótida interna (aorta, artéria braquiocéfálica e segmentos proximais da carótida comum esquerda), apesar de que, com transdutores convexos e setoriais, muitas vezes se consegue acessar esses segmentos ou pelo menos parte deles. O Doppler transcraniano pode fazer a avaliação dos segmentos distais (intracranianos) da ACI, o que não limitaria o método, mas somente a avaliação dos segmentos carotídeos extracranianos.

Atualmente, com os modernos e sensíveis aparelhos de US Doppler, a grande maioria de pacientes com diversos graus de estenose de ACI é diagnosticada adequadamente, sendo que a US com contraste ficaria restrita aos pacientes sintomáticos e com suspeita de oclusão pela US Doppler.

5.4 Aplicações Práticas do Nosso Estudo

Os achados deste estudo são encorajadores e confirmam os relatos da literatura quanto à acurácia da ultrassonografia com contraste nas estenoses perto da oclusão da ACI^(44,50,55,56,58).

Os pacientes sintomáticos com diagnóstico de oclusão da artéria carótida interna pela ultrassonografia com Doppler podem ser submetidos à US com contraste para confirmação deste diagnóstico, como alternativa aos exames mais invasivos e mais caros. Além disso, a US com contraste é também uma alternativa para os pacientes com problemas renais, que não podem ser submetidos a exames com contraste iodado, como a angio-TC e a angiografia (ASD), e mesmo ao quelato de gadolínio na angio-RM.

Devemos levar sempre em consideração, porém, o fato de a ultrassonografia ser um método operador-dependente. Dessa forma, a conclusão que chegamos neste estudo, de que a US com contraste tem boa acurácia para o diagnóstico entre oclusão e pseudo-oclusão de ACI, é válida desde que os exames sejam realizados por ultrassonografistas experientes e trabalhando em um equipamento adequado.

5.5 Mercado do Meio de Contraste de US no Brasil

O único meio de contraste de segunda geração em ultrassonografia para uso comercial utilizado no Brasil foi o Definity®; porém, a partir de 2008, a Squibb-Bristol Meyer deixou de produzi-lo no país. Atualmente, só dispomos do PESDA (*Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose Albumin*)⁽⁶⁷⁾, produto não

industrializado e restrito a poucos centros de pesquisa nacionais.

Existe uma grande expectativa de que outro agente de contraste de segunda geração para uso comercial esteja disponível no Brasil em breve. O grupo Bracco Diagnostics, Inc., empresa que produz o meio de contraste SonoVue®, está estudando a possibilidade de colocar esse produto no mercado nacional. Para que o meio de contraste em ultrassonografia ganhe o mercado, será necessário um preço acessível, diferentemente do contraste anteriormente comercializado aqui, o Definity®. Se não houver essa visão mercadológica, dificilmente a US com contraste poderá competir com outros métodos de imagem cujo custo dos contrastes têm preço similar ou até mais baratos, como o quelato de gadolínio (angio-RM) e o contraste iodado (angio-TC).

5.6 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP como Centro de Excelência no País

Além do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC) poucas instituições na América latina permitiriam a realização deste estudo nestes moldes. Como relatado anteriormente, o Instituto do Coração de São Paulo (InCor), associado ao complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC) e ao Instituto de Radiologia, foi um dos primeiros locais a manufaturar o PESDA no país. Soma-se a esse fato o grande número de aparelhos de última geração existentes no HC, como os modernos aparelhos de ultrassonografia (IU 22 - Philips, Montana, EUA) e de tomografia computadorizada, com múltiplos detectores (Philips MX8000). Merece destaque o número considerável de

profissionais com excelente formação existente neste serviço, muitos com mestrado e doutorado, que somaram e somam importante valor a pesquisas realizadas no HC. O Hospital das Clínicas é um hospital terciário, o maior hospital da América Latina e um grande centro disseminador de conhecimento e de pesquisa. Dessa forma, acredito que este estudo, no período em que foi realizado e da forma como foi realizado, não poderia ter sido feito no país se não fosse nesta grande instituição nacional.

6 CONCLUSÕES

Diante dos resultados expostos, para a casuística estudada, pode-se concluir que:

- a) A acurácia da US com contraste no diagnóstico diferencial entre oclusão e pseudo-oclusão da ACI é significativamente maior do que a US Doppler convencional;
- b) A US com contraste apresenta acurácia similar à da angiotomografia computadorizada, utilizada como padrão-ouro no nosso estudo.

7 ANEXOS

	ID	Data do exame	Idade	sexo	Lado com oclusão ext	acid_sem_cont	acid_com_cont	angiotomo_dir	acie_sem_cont	acie_com_cont	angiotomo_esquerda
LCT	1	22/02/2007	60	M	direita	sim	não	não			
JMS	2	30/11/2006	61	M	esquerda				sim	sim	sim
CPV	3	14/12/2006	59	M	esquerda				sim	sim	sim
MZNS	4	28/06/2006	52	F	direita	sim	sim	sim			
NSF	5	05/04/2007	65	F	esquerda				sim	sim	sim
YCP	6	12/03/2007	86	F	direita	sim	sim	sim			
PM	7	01/03/23007	65	M	direita	sim	sim	sim			
OS	8	09/08/2007	65	M	direita	sim	sim	sim			
JD	9	06/09/2007	54	M	direita	sim	sim	sim			
MACF	10	10/07/2007	71	F	bilateral	sim	sim	sim	sim	sim	sim
APG	11	15/06/2007	70	M	esquerda				sim	não	não
AGC	12	23/05/2007	67	M	esquerda				sim	sim	sim
ML	13	22/06/2007	71	M	direita	sim	sim	sim			
LM	14	29/05/2007	71	M	bilateral	sim	sim	sim	sim	não	não
MMM	15	03/05/2007	45	M	esquerda				sim	sim	sim
WJAF	16	07/08/2007	62	M	direita	sim	sim	sim			
OEM	17	04/05/2007	68	M	direita	sim	sim	sim			
AF	18	06/09/2007	80	M	esquerda				sim	sim	sim
JGR	19	20/03/2007	71	M	direita	sim	sim	sim			
JAS	20	02/02/2007	60	M	direita	sim	sim	sim			
ES	21	16/03/2007	67	M	esquerda				sim	não	não
SS	22	1512/2006	77	F	direita	sim	sim	sim			
JBS	23	06/02/2007	60	F	esquerda				sim	sim	sim
ICS	24	30/01/2007	76	F	esquerda				sim	sim	sim
RGF	25	05/01/2007	67	M	direita	sim	sim	sim			
JVS	26	31/07/2007	69	M	direita	sim	sim	sim			
OB	27	06/08/2007	71	M	direita	sim	sim	sim			
OA	28	10/08/2007	80	M	esquerda				sim	sim	sim
IGS	29	10/07/2007	65	M	esquerda				sim	sim	sim
WRM	30	24/07/2007	55	M	direita	sim	sim	sim			
RK	31	16/10/2007	80	F	esquerda				sim	sim	sim
MAS	32	06/09/2007	81	M	esquerda				sim	sim	sim
EGM	33	05/09/2007	68	M	direita	sim	sim	sim			
MMF	34	05/09/2007	66	M	esquerda				sim	sim	sim
MAPG	35	05/09/2007	50	M	esquerda				sim	sim	sim
WFA	36	24/08/2007	56	M	esquerda				sim	sim	sim
OFC	37	28/09/2007	74	M	esquerda				sim	sim	sim
HGF	38	04/10/2007	59	M	direita	sim	sim	sim			
OLS	39	13/09/2007	63	M	bilateral	sim	sim	sim	sim	sim	sim
DT	40	05/12/2006	93	F	direita	sim	sim	sim			
MAR	41	14/06/2007	84	M	esquerda				sim	não	não
NF	42	09/02/2007	72	M	esquerda				sim	não	não
IP	43	19/04/2007	79	M	bilateral	sim	não	não	sim	não	não
LMB	44	19/12/2006	84	M	bilateral	sim	sim	sim	sim	não	não
JOS	45	02/01/2007	96	F	direita	sim	não	não			
AFA	46	15/02/2007	76	M	esquerda				sim	não	não
SCA	47	05/04/2007	56	M	direita	sim	não	não			
AF	48	13/09/2007	60	M	esquerda				sim	não	não

MFSI	49	15/02/2007	71	M	esquerda				sim	sim	sim
OB	50	13/06/2008	75	M		sim	não	não			
GLS	51		43	F	direita	sim	não	não			
SRC	52		61	M	esquerda				sim	não	não
HLV	53	24/04/2007	64	F	direita	sim	não	não			
DDS	54	19/06/2008	54	M	esquerda				sim	sim	sim
FSB	55	05/06/2008	77	M	direita	sim	sim	sim			
ZCSQ	56	18/01/2008	74	M	direita	sim	sim	sim			
BF	57	20/06/2008	71	M	direita	sim	sim	sim			
DFS	58	14/03/2008	54	M	direita	sim	sim	sim			
ES	59	15/05/2008	60	M	esquerda				sim	sim	sim
ARAS	60	27/03/2008	77	F	esquerda				sim	sim	sim
JEAS	61	08/12/2006	72	M	esquerda				sim	sim	sim
SCL	62	18/05/2007	65	M	esquerda				sim	sim	sim
EG	63	13/05/2008	72	M	direita	sim	sim	sim			
AF	64	05/12/2007	77	M	esquerda				sim	sim	sim
JRS	65	10/04/2008	81	F	esquerda				sim	sim	sim
JLA	66	14/02/2008	41	M	esquerda				sim	sim	sim
SN	67	09/11/2007	77	M	direita	sim	sim	sim			
RF	68	11/12/2007	69	M	esquerda	sim	sim	não	sim	não	não
NIF	69	21/12/2007	50	M	esquerda				sim	sim	sim
SMSM	70	18/12/2007	45	F	direita	sim	sim	sim			
LMF	71	10/04/2008	64	M	esquerda				sim	não	não
JS	72	28/08/2007	63	M	esquerda				sim	sim	não

8 REFERÊNCIAS

1. Ferro JM. Egas Moniz and internal carotid occlusion. *Arch Neurol*. 1988;45(5):563-4.
2. Report of the Joint Committee for Stroke Facilities. I. Epidemiology for stroke facilities planning. *Stroke*. 1972;3(3):359-71.
3. A classification and outline of cerebrovascular diseases. II. *Stroke*. 1975;6(5):564-616.
4. Hass WK, Fields WS, North RR, Kircheff, II, Chase NE, Bauer RB. Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications. *JAMA*. 1968;203(11):961-8.
5. Heros RC, Morcos JJ. Cerebrovascular surgery: past, present, and future. *Neurosurgery*. 2000;47(5):1007-33.
6. Symonds C. The circle of Willis. *Br Med J*. 1955;1(4906):119-24.
7. Pearce JM. Some syndromes of James Ramsay Hunt. *Pract Neurol*. 2007;7(3):182-5.
8. Fisher M. Occlusion of the internal carotid artery. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1951;65(3):346-77.
9. Maffei F, Lastória S, Yoshida W, Rollo H. Isquemia Cerebral de origem extracraniana. *Doenças Vasculares Periféricas*. 3a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 1227-33.
10. Clagett GP. Clinical research and vascular surgery. The Society for Vascular Surgery Ad Hoc Committee on Clinical Research. *J Vasc Surg*. 1992;15(5):867-8.
11. Crawford ES, Deakey M, Fields WS, Morris GC, Jr., Cooley DA. Surgical considerations in the treatment of cerebral arterial insufficiency; scientific exhibit. *Postgrad Med*. 1959;26(2):227-37.
12. Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*. 1954 Nov 13;267(6846):994-6.
13. DeWeese JA, Rob CG, Satran R, Marsh DO, Joynt RJ, Summers D, et al. Results of carotid endarterectomies for transient ischemic attacks-five years later. *Ann Surg*. 1973;178(3):258-64.
14. Thompson JE. The development of carotid artery surgery. *Arch Surg*. 1973;107(5):643-8.
15. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
16. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.

17. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8.
18. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345(8944):209-12.
19. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-25.
20. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379-87.
21. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361(9352):107-16.
22. Roubin GS, New G, Iyer SS, Vitek JJ, Al-Mubarak N, Liu MW, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation*. 2001;103(4):532-7.
23. Hobson RW, 2nd, Brott T, Ferguson R, Roubin G, Moore W, Kuntz R, et al. CREST: carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. *Cardiovasc Surg*. 1997;5(5):457-8.
24. Crawley F, Brown MM, Clifton AG. Angioplasty and stenting in the carotid and vertebral arteries. *Postgrad Med J*. 1998;74(867):7-10.
25. Maffei FH LS YW, Rollo HA. Isquemia cerebral de origem extracraniana. doenças vasculares periféricas. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 1227-33.
26. Dorros G. Stent-supported carotid angioplasty: should it be done, and, if so, by whom? A 1998 perspective. *Circulation*. 1998;98(9):927-30.
27. Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, van der Grond J. Recurrent stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusion is associated with high-volume flow to the brain and increased collateral circulation. *Stroke*. 2004;35(6):1345-9.
28. Cote R, Barnett HJ, Taylor DW. Internal carotid occlusion: a prospective study. *Stroke*. 1983;14(6):898-902.
29. Ascher E, Markevich N, Hingorani A, Kallakuri S. Pseudo-occlusions of the internal carotid artery: a rationale for treatment on the basis of a modified carotid duplex scan protocol. *J Vasc Surg*. 2002;35(2):340-5.
30. Spies KP, Fobbe F, El-Bedewi M, Wolf KJ, Distler A, Schulte KL. Color-coded duplex sonography for noninvasive diagnosis and grading of renal artery stenosis. *Am J Hypertens*. 1995;8(12 Pt 1):1222-31.

31. Hennerici M, Neuerburg-Heusler D. Artérias cerebrais extracranianas. Ultrasonografia vascular. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 64.
32. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol.* 1953;39(5):368-76.
33. Wesbey GE, Bergan JJ, Moreland SI, Sedwitz MM, Bardin JA, Schmalbrock P, et al. Cerebrovascular magnetic resonance angiography: a critical verification. *J Vasc Surg.* 1992;16(4):619-28; discussion 28-32.
34. 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(2):339-44.
35. Litt AW, Eidelman EM, Pinto RS, Riles TS, McLachlan SJ, Schwartzberg S, et al. Diagnosis of carotid artery stenosis: comparison of 2DFT time-of-flight MR angiography with contrast angiography in 50 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12(1):149-54.
36. 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(2):522-8.
37. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology.* 1992;182(1):243-6.
38. Patel MR, Kuntz KM, Klufas RA, Kim D, Kramer J, Polak JF, et al. Preoperative assessment of the carotid bifurcation. Can magnetic resonance angiography and duplex ultrasonography replace contrast arteriography? *Stroke.* 1995;26(10):1753-8.
39. Polak JF. Role of duplex US as a screening test for carotid atherosclerotic disease: benefit without cost? *Radiology.* 1995;197(3):581-2.
40. Remonda L, Senn P, Barth A, Arnold M, Lovblad KO, Schroth G. Contrast-enhanced 3D MR angiography of the carotid artery: comparison with conventional digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(2):213-9.
41. Lubezky N, Fajer S, Barmeir E, Karmeli R. Duplex scanning and CT angiography in the diagnosis of carotid artery occlusion: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998 Aug;16(2):133-6.
42. Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, Tseng YC, Lin SK, Wang LJ, et al. Multi-Slice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. *Stroke.* 2004;35(1):83-5.
43. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2359-62.
44. Droste DW, Jurgens R, Nabavi DG, Schuierer G, Weber S, Ringelstein EB. Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke.* 1999;30(11):2302-6.

45. Mansour MA, Mattos MA, Hood DB, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Ramsey DE, et al. Detection of total occlusion, string sign, and preocclusive stenosis of the internal carotid artery by color-flow duplex scanning. *Am J Surg.* 1995;170(2):154-8.
46. Moore WS, Ziomek S, Quinones-Baldrich WJ, Machleder HI, Busuttil RW, Baker JD. Can clinical evaluation and noninvasive testing substitute for arteriography in the evaluation of carotid artery disease? *Ann Surg.* 1988;208(1):91-4.
47. 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(4):776-82; discussion 82-3.
48. 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(2):339-42.
49. Schwartz SW, Chambless LE, Baker WH, Broderick JP, Howard G. Consistency of Doppler parameters in predicting arteriographically confirmed carotid stenosis. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Investigators. *Stroke.* 1997;28(2):343-7.
50. Hammond CJ, McPherson SJ, Patel JV, Gough MJ. Assessment of apparent internal carotid occlusion on ultrasound: prospective comparison of contrast-enhanced ultrasound, magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(4):405-12.
51. Verlato F, Camporese G, Bernardi E, Salmistraro G, Rocco S, Mayellaro V, et al. Clinical outcome of patients with internal carotid artery occlusion: a prospective follow-up study. *J Vasc Surg.* 2000;32(2):293-8.
52. Goldberg BB, Liu JB, Forsberg F. Ultrasound contrast agents: a review. *Ultrasound Med Biol.* 1994;20(4):319-33.
53. Frinking PJ, Bouakaz A, Kirkhorn J, Ten Cate FJ, de Jong N. Ultrasound contrast imaging: current and new potential methods. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(6):965-75.
54. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968;3(5):356-66.
55. Ferrer JM, Samso JJ, Serrando JR, Valenzuela VF, Montoya SB, Docampo MM. Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion. *J Vasc Surg.* 2000;31(4):736-41.
56. Ohm C, Bendick PJ, Monash J, Bove PG, Brown OW, Long GW, et al. Diagnosis of total internal carotid occlusions with duplex ultrasound and ultrasound contrast. *Vasc Endovascular Surg.* 2005;39(3):237-43.
57. Hofstee DJ, Hoogland PH, Schimsheimer RJ, de Weerd AW. Contrast enhanced color duplex for diagnosis of subtotal stenosis or occlusion of the internal carotid artery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2000;102(1):9-12.

58. Droste DW, Kaps M, Navabi DG, Ringelstein EB. Ultrasound contrast enhancing agents in neurosonology: principles, methods, future possibilities. *Acta Neurol Scand.* 2000;102(1):1-10.
59. Sidhu PS, Allan PL, Cattin F, Cosgrove DO, Davies AH, Do DD, et al. Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study. *Br J Radiol.* 2006;79(937):44-51.
60. Carroll BA, Turner RJ, Tickner EG, Boyle DB, Young SW. Gelatin encapsulated nitrogen microbubbles as ultrasonic contrast agents. *Invest Radiol.* 1980;15(3):260-6.
61. Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, Meerbaum S, Corday E, Chang BL, et al. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(3):595-600.
62. Miller AP, Nanda NC. Contrast echocardiography: new agents. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(4):425-34.
63. Youk JH, Kim CS, Lee JM. Contrast-enhanced agent detection imaging: value in the characterization of focal hepatic lesions. *J Ultrasound Med.* 2003;22(9):897-910.
64. Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Mejean A, Claudon M, Helenon O. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol.* 2001;11(8):1316-28.
65. Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, Murphy G, Forsberg F. Contrast-enhanced sonographic imaging of lymphatic channels and sentinel lymph nodes. *J Ultrasound Med.* 2005 Jul;24(7):953-65.
66. Wheatley MA, Schrope B, Shen P. Contrast agents for diagnostic ultrasound: development and evaluation of polymer-coated microbubbles. *Biomaterials.* 1990;11(9):713-7.
67. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(6):1440-3.
68. Fisher NG, Christiansen JP, Leong-Poi H, Jayaweera AR, Lindner JR, Kaul S. Myocardial and microcirculatory kinetics of BR14, a novel third-generation intravenous ultrasound contrast agent. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(3):530-7.
69. Allen MR, Pellikka PA, Villarraga HR, Klarich KW, Foley DA, Mulvagh SL, et al. Harmonic imaging: echocardiographic enhanced contrast intensity and duration. *Int J Card Imaging.* 1999;15(3):215-20.
70. Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):748-53.
71. Burns PN, Wilson SR, Simpson DH. Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol.* 2000;35(1):58-71.

72. Chammas MC CG. Ultra-sonografia abdominal. 2nd ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2009.
73. Ricci P, Laghi A, Cantisani V, Paolantonio P, Pacella S, Pagliara E, et al. Contrast-enhanced sonography with SonoVue: enhancement patterns of benign focal liver lesions and correlation with dynamic gadobenate dimeglumine-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(3):821-7.
74. Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1401-12.
75. Nilsson A. Contrast-enhanced ultrasound of the kidneys. *Eur Radiol*. 2004;14(Suppl 8):P104-9.
76. Argalia G, De Bernardis S, Mariani D, Abbattista T, Taccaliti A, Ricciardelli L, et al. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterisation of solitary thyroid nodules. *Radiol Med*. 2002;103(4):407-13.
77. Halpern EJ, Frauscher F, Rosenberg M, Gomella LG. Directed biopsy during contrast-enhanced sonography of the prostate. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(4):915-9.
78. Fischer T, Dieckhofer J, Muhler M, Lembcke A, Morgera S, Budde K, et al. The use of contrast-enhanced US in renal transplant: first results and potential clinical benefit. *Eur Radiol*. 2005;15(Suppl 5):E109-16.
79. Hom BK, Shrestha R, Palmer SL, Katz MD, Selby RR, Asatryan Z, et al. Prospective evaluation of vascular complications after liver transplantation: comparison of conventional and microbubble contrast-enhanced US. *Radiology*. 2006;241(1):267-74.
80. Hotta N, Tagaya T, Maeno T, Ayada M, Sato K, Ishikawa T, et al. Advanced dynamic flow imaging with contrast-enhanced ultrasonography for the evaluation of tumor vascularity in liver tumors. *Clin Imaging*. 2005;29(1):34-41.
81. Liu J, Wansaicheong G, Merton D, Forsberg F, Goldberg BB. Contrast-enhanced ultrasound imaging: state of the art. *J Med Ultrasound*. 2005;13(3):109-26.
82. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(3):763-73.
83. Martegani A, Aiani L, Borghi C. The use of contrast-enhanced ultrasound in large vessels. *Eur Radiol*. 2004;14(Suppl 8):P73-86.
84. Carrafiello G, Lagana D, Recaldini C, Mangini M, Bertolotti E, Caronno R, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography in classifying endoleaks after endovascular treatment of abdominal aorta aneurysms: preliminary experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29(6):969-74.

85. Napoli V, Bargellini I, Sardella SG, Petruzzi P, Cioni R, Vignali C, et al. Abdominal aortic aneurysm: contrast-enhanced US for missed endoleaks after endoluminal repair. *Radiology*. 2004;233(1):217-25.
86. Barnett SB, Duck F, Ziskin M. Recommendations on the safe use of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(2):173-4.
87. Anantharam B, Chahal N, Chelliah R, Ramzy I, Gani F, Senior R. Safety of contrast in stress echocardiography in stable patients and in patients with suspected acute coronary syndrome but negative 12-hour troponin. *Am J Cardiol*. 2009;104(1):14-8.
88. Main ML, Ryan AC, Davis TE, Albano MP, Kusnetzky LL, Hibberd M. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol*. 2008;102(12):1742-6.
89. Galiuto L, Garramone B, Scara A, Rebuzzi AG, Crea F, La Torre G, et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(5):552-9.
90. Katayama H. Adverse reactions to contrast media. What are the risk factors? *Invest Radiol*. 1990;25(Suppl 1):S16-7.
91. Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(4):847-9.
92. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(4):1124-7.
93. Goldstein HA, Kashanian FK, Blumetti RF, Holyoak WL, Hugo FP, Blumenfield DM. Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in U.S. clinical trials. *Radiology*. 1990;174(1):17-23.
94. Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology*. 1995;196(2):439-43.
95. Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med*. 1991;22(2):222-8; discussion 9-32.
96. Cochran ST, Bomyea K. Trends in adverse events from iodinated contrast media. *Acad Radiol*. 2002;9(Suppl 1):S65-8.
97. Greenberger PA, Patterson R, Radin RC. Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Oct;74(4 Pt 1):540-3.
98. Lasser EC. Pretreatment with corticosteroids to prevent reactions to i.v. contrast material: overview and implications. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(2):257-9.

99. Lasser EC, Berry CC. Nonionic vs ionic contrast media: what do the data tell us? *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152(5):945-6.
100. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, Santini LC, Lang EK, Gerber FH, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med*. 1987;317(14):845-9.
101. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology*. 1997;203(3):605-10.
102. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol*. 2001;11(7):1267-75.
103. Berman SS, Devine JJ, Erdoes LS, Hunter GC. Distinguishing carotid artery pseudo-occlusion with color-flow Doppler. *Stroke*. 1995;26(3):434-8.
104. El-Saden SM, Grant EG, Hathout GM, Zimmerman PT, Cohen SN, Baker JD. Imaging of the internal carotid artery: the dilemma of total versus near total occlusion. *Radiology*. 2001;221(2):301-8.
105. Sardanelli F, Zandrino F, Parodi RC, De Caro G. MR angiography of internal carotid arteries: breath-hold Gd-enhanced 3D fast imaging with steady-state precession versus unenhanced 2D and 3D time-of-flight techniques. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(2):208-15.
106. Young B, Moore WS, Robertson JT, Toole JF, Ernst CB, Cohen SN, et al. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. ACAS Investigators. Asymptomatic Carotid Arteriosclerosis Study. *Stroke*. 1996;27(12):2216-24.
107. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990;21(2):209-22.
108. Furst G, Saleh A, Wenserski F, Malms J, Cohnen M, Aulich A, et al. Reliability and validity of noninvasive imaging of internal carotid artery pseudo-occlusion. *Stroke*. 1999;30(7):1444-9.
109. Albrecht T, Urbank A, Mahler M, Bauer A, Dore CJ, Blomley MJ, et al. Prolongation and optimization of Doppler enhancement with a microbubble US contrast agent by using continuous infusion: preliminary experience. *Radiology*. 1998;207(2):339-47.
110. Goertler M, Kross R, Baeumer M, Jost S, Grote R, Weber S, et al. Diagnostic impact and prognostic relevance of early contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in acute stroke. *Stroke*. 1998;29(5):955-62.
111. Schiedermaier P, Layer G, Sauerbruch T. Impact of the continuous infusion of Levovist on color Doppler sonography in portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(1):61-5.
112. Sidhu PS, Marshall MM, Ryan SM, Ellis SM. Clinical use of Levovist, an ultrasound contrast agent, in the imaging of liver transplantation: assessment of the pre- and post-transplant patient. *Eur Radiol*. 2000;10(7):1114-26.

113. Leen E, McArdle CS. Ultrasound contrast agents in liver imaging. *Clin Radiol*. 1996;51(Suppl 1):35-9.
114. Sitzer M, Rose G, Furst G, Siebler M, Steinmetz H. Characteristics and clinical value of an intravenous echo-enhancement agent in evaluation of high-grade internal carotid stenosis. *J Neuroimaging*. 1997;7(Suppl 1):S22-5.
115. Puech-Leao P, Neves CR, da Silva ES, Ventura C, Tachibana A, Cevalco FK. Angioplasty and Stent Placement in Symptomatic Internal Carotid Occlusion. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Feb 19.
116. Staub D, Patel MB, Tibrewala A, Ludden D, Johnson M, Espinosa P, et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke*. 2010;41(1):41-7.