MANUEL NICOLAS CANO

Estudo randomizado comparando dois dispositivos de proteção cerebral no implante de stent carotídeo: avaliação de novos focos isquêmicos através das sequências de difusão por ressonância magnética.

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa

São Paulo
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

© Reprodução autorizada pelo autor

Cano, Manuel Nicolas

Estudo randomizado comparando dois dispositivos de proteção cerebral no implante de *stent* carotídeo: avaliação de novos focos isquêmicos através das sequências de difusão por ressonância magnética / Manuel Nicolas Cano. – São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção

Dedicatória

***À minha amada mãe, Lala,
pelo exemplo de fortaleza.***

***Ao meu querido pai Nemecio Manuel,
minha eterna gratidão.
Em memória.***

À minha querida irmã Graciela.

***À Silvia, companheira de longa jornada por
sua ajuda e suporte incondicional.***

Aos meus queridos filhos Martín e Gabriel.

Agradecimientos

*Ao Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, mentor,
orientador e incentivador, por ter permitido ficar ao
seu lado por tanto tempo aprendendo a cada dia.
Admiro sua sabedoria, liderança e força de trabalho.*

*À Prof^a. Dr^a. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa,
Diretora do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
pela sua capacidade intelectual e administrativa
e ao incentivo permanente ao ensino e pesquisa.*

*Ao Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid,
Diretor da Cardiologia Intervencionista
do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
pelas permanentes manifestações de apoio e colaboração.*

*Ao amigo Dr. Antônio Massamitsu Kambara,
pelo inestimável apoio para realizar esse projeto.*

*Ao amigo Dr. Samuel Martins Moreira,
por sua colaboração na execução do projeto.*

*Aos Profs. José Guilherme Caldas e Ibraim Masciarelli
Francisco Pinto membros da banca de qualificação,
pelas valiosas sugestões para o aprimoramento do estudo.*

*Ao Dr. Luiz Antônio Pezzi Portela, neurorradiologista,
pela inestimável colaboração à adequada
execução deste trabalho.*

*Aos Drs. Galo Alfredo Maldonado Andrade, Adriana Costa
Moreira, José Ribamar Costa Júnior e Dimytri Alexandre de
Alvim Siqueira pela compreensão e colaboração.*

*Aos médicos amigos do serviço de Cardiologia Invasiva
do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
meus mais sinceros agradecimentos pela ajuda
e incentivo à realização desta tese.*

*Ao Dr. Mauro Atra pela sua inestimável colaboração na
elaboração desta tese.*

*À enfermeira Rosa Angélica Escate Quijandria
pela sua dedicação e perseverança.*

*À Dr^a. Ângela Tavares Paes pelas importantes observações
e cálculos estatísticos deste estudo.*

*À Sr^a Rita de Cássia Lopes Oliveira, pela colaboração na
formatação deste trabalho.*

*Ao Sr. Luciano Guedes Aragão pela indispensável ajuda
na execução deste projeto.*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 História natural da aterosclerose carotídea extracraniana	01
1.2 Característica do infarto cerebral e ataque isquêmico Transitório	03
1.2.1 Curso do infarto cerebral	06
1.3 Sinais e sintomas da doença aterosclerótica carotídea extracraniana	06
1.4 Características da placa aterosclerótica carotídea extracraniana	07
1.5 Método de diagnóstico não invasivo: ressonância magnética ponderada em difusão e fisiopatologia do infarto cerebral	11
1.6 Tratamento da doença carotídea extracraniana	16
1.6.1 Tratamento clínico dos fatores modificáveis na doença carotídea extracraniana	16
1.6.2 Hipertensão e aterosclerose carotídea extracraniana	17
1.6.3 Tabagismo e aterosclerose carotídea extracraniana	20
1.6.4 Dislipidemia e aterosclerose carotídea extracraniana	21
1.6.5 Diabetes, obesidade e síndrome metabólica e aterosclerose carotídea extracraniana	23
1.6.6 Atividade física e aterosclerose carotídea extracraniana	24
1.7 Fibrilação atrial	24
1.8 Tratamento medicamentoso da aterosclerose carotídea extracraniana	27
1.8.1 Medicamentos antiagregante plaquetários	27
1.8.2 Medicamentos hipolipemiantes	31
1.9 Tratamento invasivo da estenose carotídea	33
1.9.1 Cirurgia de endarterectomia carotídea extracraniana	33
1.9.2 Tratamento percutâneo de aterosclerose carotídea extracraniana	39
1.10 Estudos preliminares sobre angioplastia e <i>stent</i> carotídeo	41
1.11 Dispositivo de proteção embólica cerebral	42
1.11.1 Dispositivos de proteção embólica cerebral distal	44
1.11.2 Dispositivo de proteção embólica cerebral proximal	49
1.12 Estudos sobre <i>stent</i> carotídeo com proteção cerebral e endarterectomia carotídea em pacientes de alto risco	51
1.13 Estudos sobre <i>stent</i> carotídeo com proteção cerebral e endarterectomia carotídea em pacientes de risco normal	53
2 OBJETIVOS	59

2.1	Hipótese e objetivos desta investigação -----	59
3	MÉTODOS -----	61
3.1	Casuística -----	62
3.2	Critérios de inclusão -----	63
3.3	Critérios de exclusão -----	64
3.4	Delineamento do estudo -----	65
3.5	Protocolo de realização de ressonância magnética -----	66
3.6	Protocolo de realização de angioplastia carotídea -----	68
3.7	Medicação prévia -----	68
3.8	Protocolo de implante de <i>stent</i> -----	69
3.9	Evolução hospitalar e seguimento -----	71
3.10	Definições -----	73
3.11	Análise estatística -----	74
3.11.1	Dimensionamento da amostra -----	74
3.11.2	Análise estatística do trabalho -----	75
4	RESULTADOS -----	78
4.1	Características do grupo antes da intervenção percutânea -----	79
4.2	Características demográficas e antecedentes -----	79
4.3	Exames diagnósticos pré-internação -----	81
4.4	Procedimento de implante de <i>stent</i> carotídeo -----	85
4.5	Resultados de ressonância magnética ponderada em difusão após procedimento -----	87
4.6	Seguimento tardio -----	99
5	DISCUSSÃO -----	101
5.1	Considerações preliminares -----	102
5.2	Considerações relacionadas à proteção cerebral -----	103
5.3	Considerações sobre a ressonância magnética -----	110
5.4	Considerações sobre os <i>stents</i> -----	112
5.5	Considerações com relação à pacientes sintomáticos e assintomáticos -----	116
5.6	Considerações com relação aos eventos encontrados -----	119
5.7	Considerações com relação aos objetivos principais do estudo -----	123
5.8	Limitações -----	125
5.9	Considerações finais -----	125
6	CONCLUSÕES -----	127
7	ANEXOS -----	130
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	134

Listas

Lista de Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
AC	Angioplastia carotídea
AIT	Ataque isquêmico transitório
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
ATC	Angioplastia transluminal coronária
ATP	Trifosfato de adenosina
AVE	Acidente vascular encefálico
AVEH	Acidente vascular encefálico hemorrágico
AVEI	Acidente vascular encefálico isquêmico
BRAs	Bloqueadores dos receptores de angiotensina II
CAD	Coeficiente aparente de difusão
CIA	Comunicação interatrial
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	Doença arterial coronária
DP	Desvio-padrão
DPEC	Dispositivos de proteção embólica cerebral
DTC	Doppler transcraniano
DVP	Doença vascular periférica
EC	Endarterectomia carotídea
ECS	Estresse crítico de cisalhamento
EIM	Espessamento íntimo-média
FA	Fibrilação atrial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLAIR	Fluido atenuado <i>inversion recovery</i>
FOP	Foramen oval patente
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IIQ	Intervalos interquartis
IMC	Índice de massa corpórea
MES	Sinais de microembolização
LDL-C	Low Density Lipoprotein Colesterol
LP	Liberação prolongada
NPS [®]	<i>Gore Neuroprotection System</i>
PAES [®]	<i>Parodi Antiembolization System (Gore and Associates Inc.)</i>
PD	Ponderada em difusão
RA	Risco absoluto
RM	Ressonância magnética
RM-PD	Ressonância magnética ponderada em difusão

RNI	Razão normalizada internacional
RR	Risco relativo
TC	Tomografia computadorizada
TR	Taxa de risco
SC	<i>Stent</i> carotídeo
SHC	Síndrome de hiperperfusão cerebral
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SPGR	<i>Spoiled Gradient Recalled</i>
US	Ultrassom

Trabalhos e *Trials*

ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACES	Asymptomatic Carotid Emboli Study
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
ACTIVE	Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
ARMOUR	ProximAI PRotection with the Mo.Ma Device DURING CaRotid Stenting
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm
CAPRIE	Clopidogrel <i>Versus</i> Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CAPTURE Registry	Predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. The Carotid Acculink/Accunet Post-Approval Trial to Uncover Unanticipated or Rare Events
CARESS	Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems
CAVATAS	Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance

CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy <i>Versus</i> Stenting Trial
EAFT	Estudo Europeu de Fibrilação Atrial
ECST	European Carotid Surgery Trial
EVA3S	Endarterectomy <i>Versus</i> Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis
EXACT	Emboshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial
HPS	Heart Protection Study
ICAROS	Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke
ICSS	International Carotid Stenting Study
MATCH	Management of AThero thrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
PROFESS	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
PROFI	Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting
PROSPER	The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
SPACE	Stent-Protected Angioplasty <i>Versus</i> Carotid Endarterectomy
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
TNT	Treatment for New Targuets
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VA-HIT	Veterans Affairs HDL Intervention Trial
VAST	Veteran Affairs Symptomatic Trial

Lista de Símbolos

%	porcentagem
<	menor
>	maior
≥	maior igual
=	igual
Kg	quilograma
cm	centímetro
mm	milímetro
mm ²	milímetro quadrado
μ	micra

Lista de Figuras

Figura 1 -	Comparação entre os grupos quanto ao número de infartos antigos observados na ressonância magnética pré-procedimento -----	83
Figura 2 -	Incidência de lesões isquêmicas em pacientes que Utilizaram Mo.Ma e Angioguard [®] , considerando o total de pacientes e subgrupos segundo sintomatologia, classificação do arco aórtico, calcificação e artéria de abordagem (CID = carótida interna direita, CIE = carótida interna esquerda) -----	88
Figura 3 -	Número de novas lesões isquêmicas nos pacientes que utilizaram Angioguard [®] e Mo.Ma -----	88
Figura 4 -	Distribuição das novas lesões quanto ao tamanho nos grupos Angioguard [®] e Mo.Ma ($p = 0,915$)-----	90
Figura 5 -	Distribuição das novas lesões quanto à localização anatômica nos grupos Mo.Ma e Angioguard [®] ($p = 0,360$) --	91

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Comparações entre os grupos quanto ao gênero, idade e antecedentes pessoais-----	77
Tabela 2 -	Comparações entre os grupos quanto à análise angiográfica - arteriografia carotídea pré-procedimento-----	80
Tabela 3 -	Resultados da ressonância nuclear magnética ponderada em difusão: pré-procedimento-----	82
Tabela 4 -	Características do procedimento de implante de <i>stent</i> na artéria carótida-----	85
Tabela 5 -	Resultados da ressonância nuclear magnética por difusão: pós-procedimento -----	87
Tabela 6 -	Pacientes com mais de 20 lesões pela RM-PD – Características das lesões -----	89
Tabela 7 -	Resumo das diferenças encontradas entre os grupos em relação à variáveis pré e intraoperatórias -----	92
Tabela 8 -	Resultados dos modelos de regressão logística para avaliar o efeito do tipo de proteção cerebral sobre a incidência de lesões isquêmicas antes e após ajuste para covariáveis ---	96

RESUMO

Cano, MN. **Estudo randomizado comparando dois dispositivos de proteção cerebral no implante de *stent* carotídeo: avaliação de novos focos isquêmicos através das sequências de difusão por ressonância magnética** [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2012. 184p.

INTRODUÇÃO: O *Stent* Carotídeo (SC) surgiu como uma alternativa à cirurgia de endarterectomia para o tratamento de estenose carotídea extracraniana com o objetivo de prevenir o acidente vascular encefálico (AVE). O sucesso do SC depende de estratégias que minimizem o risco de AVE. No início do estudo não existiam estudos randomizados comparando o implante de *stent* carotídeo com diferentes tipos de proteção cerebral.

OBJETIVOS: Testar de forma aleatória a eficácia de dois diferentes princípios de proteção embólica no território carotídeo (Angioguard® e Mo.Ma), utilizando a ressonância magnética ponderada em Difusão (RM-PD) para detectar novas lesões isquêmicas no encéfalo analisando número, tamanho e localização.

MÉTODOS: Sessenta pacientes submetidos ao implante do *stent* carotídeo (SC), foram alocados aleatoriamente para utilizar filtro distal Angioguard® (30 pacientes) e balão de oclusão proximal Mo.Ma (30 pacientes) desde julho de 2008 a 2011. Todos os pacientes realizaram RM-PD pré e 48 horas pós o SC. Os resultados foram avaliados por neurologista independente e cego ao tipo de proteção cerebral utilizada. Foram acompanhados por um período de pelo menos um ano. Os dados qualitativos foram resumidos em frequências absolutas e relativas (porcentagens) e comparados utilizando o teste qui-quadrado com correção de continuidade de Yates ou o teste exato de Fisher. Os dados quantitativos foram expressos em médias e desvio-padrão, e/ou medianas e intervalos interquartis e foram comparadas utilizando o teste *t* de *Student* ou não paramétrico de Mann-Whitney.

RESULTADOS: Não houve diferença estatisticamente significativa em quanto a antecedentes clínicos ou características das lesões carotídeas entre os grupos, apenas as lesões eram mais calcificadas no grupo Angioguard® ($p < 0,01$). Não houve diferença entre os grupos quanto a incidência de novas lesões isquêmicas (63,3% do Angioguard® vs 66,7% do Mo.Ma, $p = 0,787$). Quando presentes, as lesões isquêmicas por pacientes o fizeram em número significativamente menor no grupo Mo.Ma, entre 1 e 43 lesões (mediana = 6), comparado ao grupo Angioguard®, entre 1 e 76 lesões (mediana = 10) com $p < 0,001$. Três pacientes (5%) apresentaram eventos neurológicos em até 30 dias e no seguimento de um ano, 1 paciente teve um infarto agudo do miocárdio.

CONCLUSÃO: Foram observadas novas lesões isquêmicas cerebrais em mais de 60% dos pacientes que utilizaram os dois dispositivos de proteção cerebral, entretanto houve significativamente menos lesões por paciente no grupo Mo.Ma, com significância estatística $p = < 0,001$. A maioria das lesões

foi pequena < 0,5 mm, e encontradas em território ipsilateral. Não foi observado óbito ou AVE maior no seguimento de pelo menos um ano.

Descritores: Doença das artérias carótidas, Imagem de difusão por ressonância magnética, *Stents*, Ensaio clínico controlado aleatório.

SUMMARY

Cano, MN. A randomized study comparing two cerebral protection devices in carotid artery stenting: evaluation of new ischemic lesions through the sequence of diffusion weighted magnetic resonance imaging [Thesis]. São Paulo: Institute Dante Pazzanese of Cardiology, University of São Paulo; 2012. 184p.

BACKGROUND: Carotid Stent (CAS) has emerged as an alternative to surgical carotid endarterectomy for the treatment of extracranial carotid stenosis in order to prevent stroke. The success of the CAS depends on strategies that minimize the risk of stroke. When this study began there were no randomized trial comparing different types of cerebral protection during carotid stenting. **OBJECTIVES:** Randomly test the effectiveness of two different embolic protection principles in carotid artery (Angioguard® vs Mo.Ma) using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) to detect new ischemic lesions in the brain, analyzing the number, size and location of this new ischemic lesions between groups.

METHODS: Sixty patients undergoing CAS, were randomly assigned to use distal filter Angioguard® (30p) and proximal balloon occlusion Mo.Ma (30p) from July 2008 to July 2011. All patients underwent DWI before and 48 hours after the CAS. The results were evaluated by an independent neuroradiologist blind to the type of cerebral protection used. The patients were followed during at least year. Qualitative data were summarized as absolute and relative frequencies (percentages) and compared using chi-square test with Yates continuity correction or Fisher's exact test. Quantitative data were expressed as means and standard deviations, and / or medians and interquartile ranges and were compared using the Student t test or nonparametric Mann-Whitney test.

RESULTS: Demographic, clinical and lesion characteristics were not different between the two groups, there were more calcified lesion in the Angioguard® group ($p < 0.001$). There was no difference between groups regarding the incidence of new ischemic lesions in the Angioguard® group compared to the Mo.Ma group (63.3% vs 66.7% $p = 0.787$). When present, the number of ischemic cerebral lesions per patient were in fewer number in the Mo.Ma group (1 to 43 lesions; median = 6) compared to the Angioguard® group (1 to 76 lesions; median = 10) $p < 0.001$ and this difference was significant. Three patients (5%) had neurological events within 30 days with complete regression of symptoms, and one patient develop an infarction during the first year of follow-up.

CONCLUSIONS: There were new cerebral ischemic lesions detected by DWI in more than 60% of the patients in both groups, on the other hand there were significantly fewer lesions per patient in those allocated to Mo.Ma as compared to Angioguard® with statistical significance $p = 0.001$. Most lesions were small $< 0.5\text{mm}$, and localized in ipsilateral territory. There was no death or disabling stroke in at least one year of follow-up.

Keywords: Carotid Artery Disease, Image diffusion-weighted MRI, Stents, Randomized controlled clinical trial.

1.1 História natural da aterosclerose carotídea extracraniana

O Acidente vascular encefálico (AVE) constitui a principal causa de incapacidade física e intelectual e a terceira causa de morte nos Estados Unidos da América, perdendo somente para doenças cardíacas e neoplásicas. Aproximadamente 800.000 indivíduos são acometidos por essa doença a cada ano nos Estados Unidos, correspondendo 600.000 ao primeiro evento isquêmico, e os 200.000 restantes a eventos recorrentes. A mortalidade por AVE no ano de 2006 foi de 137.119 mortes que representa atualmente uma taxa global de morte por AVE de 43,6 por 100.000 indivíduos⁽¹⁾.

A mortalidade em trinta dias é de, aproximadamente, 18 a 20% para os pacientes que apresentaram o primeiro evento. Mais de 25% dos sobreviventes acima dos 65 anos estarão incapacitados nos próximos seis meses. O AVE afeta de forma diferente as minorias populacionais (brancos, negros, asiáticos, etc.) e mais de 60% das mortes relacionadas ao AVE são de mulheres. Embora a idade avançada seja o maior preditor de AVE, um terço pode ocorrer em pacientes com menos de 65 anos. Necropsias evidenciaram que a aterosclerose das artérias extracranianas se desenvolve precocemente com relação às artérias intracranianas, e essa disparidade afeta as diferentes etnias. A doença intracraniana é mais comum em japoneses, chineses, negros e hispânicos, entretanto, a extracraniana é mais comum em brancos⁽²⁾.

O AVE constitui a terceira causa de morte no mundo, responsável por 5,7 milhões de mortes ao ano⁽³⁾. Em países em desenvolvimento, como Brasil, Índia e China, sua prevalência é maior na população adulta jovem (entre 30 e 69 anos) em comparação com Estados Unidos e Inglaterra⁽⁴⁾.

Algumas projeções sugerem que, se não houver intervenção das autoridades sanitárias, o número de mortes causadas por AVE pode subir para 6,3 milhões em 2015 e 7,8 milhões em 2030, sendo que a maior parte destas ocorreriam em países pobres⁽⁵⁾.

Na América do Sul, estudos de comunidade mostraram taxas de prevalência variando entre 1,74 e 6,51 por 1.000 habitantes e incidência de 0,35 a 1,83 por 1.000 habitantes. O AVE hemorrágico apresenta nessa região maior frequência do que em outras regiões, chegando a 26 - 46% de todos os AVEs. Dentre os eventos isquêmicos, as lesões ateroscleróticas extracranianas e a doença de pequenos vasos foram os mecanismos patogênicos mais comuns⁽⁶⁾. No Brasil, o AVE constitui a causa líder de morte, superando inclusive doenças cardiovasculares e neoplásicas. Segundo o DATASUS (Departamento de informática do Sistema Único de Saúde), foram 90.930 mortes relacionadas à doença cerebrovascular em 2004. Na cidade de São Paulo, a doença cerebrovascular, tanto isquêmica como hemorrágica, foi a causa mais comum de morte por doença cardiovascular em indivíduos maiores de 60 anos⁽⁷⁾. Os hábitos e o estilo de vida moderno contribuíram para o aumento da incidência de acidente vascular encefálico isquêmico, tendo como principais fatores de risco o sedentarismo, a alimentação com alto teor de calorias e gordura e o

tabagismo, assim como a hipertensão, diabetes *mellitus*, dislipidemias e idade avançada, importantes na gênese da doença cerebrovascular⁽⁸⁾. Os fatores de risco estão relacionados com progressão da doença aterosclerótica carotídea e podem ser divididos em fatores de risco não modificáveis, como idade, gênero, história familiar e etnia; e modificáveis, que incluem hipertensão, diabetes e abuso de nicotina, entre outros⁽⁹⁾.

Durante os anos de 1996 a 2006, houve uma queda na taxa de mortalidade para AVE da ordem de 33,5% associada às modificações do estilo de vida e à introdução de novos fármacos nos Estados Unidos⁽¹⁰⁾. O declínio foi maior em homens do que em mulheres e maior no AVE isquêmico (AVEI), se comparado ao AVE hemorrágico (AVEH)⁽¹⁰⁾.

1.2 Característica do infarto cerebral e ataque isquêmico transitório

O infarto cerebral é determinado pela redução no fluxo sanguíneo num vaso que irriga determinado tecido cerebral e que resulta em morte celular por diversos mecanismos. Quando a pressão de perfusão desce a níveis críticos, a isquemia se instala e, quando persiste o suficiente, progride para o infarto. Os eventos são complexos e o grau de isquemia e o tempo de sua duração são determinantes. No ponto central da área isquêmica, existe uma redução importante do fluxo sanguíneo, de níveis de trifosfato de adenosina (ATP) e de reserva energética, ocasionando um desequilíbrio iônico e uma falência metabólica grave, que leva à morte celular em poucos minutos. No entanto, na zona periférica, conhecida como área de penumbra,

o sofrimento é menor devido ao fluxo colateral, e o processo se dá mais lentamente, envolvendo mecanismos ativos, como a indução apoptótica, o estresse oxidativo/nitrosativo, excitotoxicidade e outros mecanismos como o desequilíbrio iônico⁽¹¹⁾. As alterações aparecem tardiamente depois de 12 horas nas lesões hipóxico-isquêmicas globais⁽¹²⁾. Nesse tipo de lesão observa-se vulnerabilidade seletiva de alguns tipos celulares. Os neurônios e os oligodendrócitos, geralmente, são mais suscetíveis à hipóxia, do que a astroglia e as células endoteliais⁽¹¹⁾. A definição da Organização Mundial de Saúde para o AVE é de uma “síndrome clínica caracterizada pelo desenvolvimento rápido de sinais focais ou globais de distúrbios de funções neurológicas, com sintomas que duram mais que 24 horas ou levam à morte, sem outra causa aparente a não ser de origem vascular”⁽¹³⁾. O quadro clínico do AVEI é de instalação súbita, e as manifestações dependerão da área cerebral acometida. O AVE pode ser precedido de um tempo de isquemia e por episódios transitórios que antecedem o evento definitivo. O ataque isquêmico transitório (AIT) também é considerado uma síndrome clínica com perda súbita da função cerebral ou monocular, com sintomas que duram menos de 24 horas, e que é provavelmente causado por fluxo sanguíneo cerebral ou ocular inadequado, associado à doença das artérias, do coração ou do sangue^(14, 15). Identificar a causa clínica do evento vascular é fundamental, entretanto, é uma tarefa difícil. Estudos de população mostraram que 50% dos eventos isquêmicos transitórios ou permanentes estão relacionados à aterotrombose de grandes ou médias artérias

cerebrais, e 25% à pequenas artérias, como complicação embólica ou trombótica de um ateroma⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

São mais frequentes em idosos, e as artérias envolvidas como fontes de êmbolos são arco aórtico, bifurcação carotídea, origem das artérias vertebrais e segmento proximal da subclávia⁽¹⁹⁾.

Êmbolos de origem cardíaca podem atingir o cérebro, e são responsáveis por um em cada seis AVEs⁽²⁰⁾. Também os êmbolos de origem venoso, através do coração (FOP, CIA, fístulas), podem provocar AVE, porém, não todos os êmbolos de origem cardíaca constituem idêntica ameaça^(20, 21). Aqueles que acontecem com maior prevalência são os provocados por fibrilação atrial de origem reumática e não reumática, endocardite infecciosa, doença valvar incluindo próteses valvares, e infarto do miocárdio recente⁽¹⁹⁾. Os êmbolos podem apresentar diferentes tamanhos, idade e constituição, incorporando diversos elementos como fibrina, plaquetas, cálcio, vegetações infectadas, fragmentos de tumores, etc., e provocar grandes infartos ou infartos criptogênicos de etiologia indeterminada^(22, 23).

Na Fisiopatologia do Infarto Cerebral destaca-se o edema citotóxico, resultado da cessação da produção de ATP⁽²⁴⁾, o que mantém a atividade de bomba Na⁺/K⁺ e outros processos relacionados à energia intracelular. Quando a bomba de sódio e potássio não funciona apropriadamente, há uma incapacidade de remover o excesso de água da célula, resultando em edema celular e redução do espaço extracelular⁽²⁵⁾.

1.2.1 Curso do infarto cerebral

Com relação ao tempo, o infarto cerebral pode ser classificado como: hiperagudo, menos de 6 horas do começo dos sintomas; agudo, de 6 horas a 3 dias; subagudo, 3 dias a 3 semanas; e crônico, 3 semanas a 3 meses ou mais.

O infarto de fronteira ocorre entre dois territórios vasculares corticais ou dentro de um território único, na substância branca supragangliônica que situa-se na zona de fronteira das arteríolas penetrantes profundas e as arteríolas superficiais. A etiologia dessas lesões é a redução da perfusão secundária a uma diminuição global do fluxo cerebral com subsequente perfusão distal pobre^(26, 27).

Aproximadamente, entre 40 a 50% de todos os AVEs desenvolvem uma transformação hemorrágica. Isso ocorre durante a primeira semana do começo dos sintomas. A causa pode ser a lise espontânea do êmbolo quando as células endoteliais do vaso foram danificadas pela isquemia, com reperfusão e hemorragia dentro da região infartada. A incidência da hemorragia aumenta com uso de trombolíticos e também em certas condições clínicas, como hipertensão, uso de anticoagulantes e extensão do infarto cerebral⁽²⁸⁾.

1.3 Sinais e sintomas da doença aterosclerótica carótida extracraniana

O exame físico dos pacientes com aterosclerose carotídea é pouco revelador. Contudo, pode-se dizer que o sopro sistólico no território da artéria carótida sugere a presença de doença aterosclerótica. No estudo Framingham, o sopro carotídeo estava presente em 3,5% dos pacientes com idade entre 44 e 54 anos e em 7% das pessoas entre 65 e 79 anos.

A taxa de mortalidade em 30 dias nos diferentes subtipos de infarto cerebral por aterosclerose de grandes artérias cerebrais foi de 8%, e aos 5 anos de 32%⁽²⁹⁾.

1.4 Características da placa aterosclerótica carotídea extracraniana

A aterogênese sistêmica está associada a fatores de risco, como idade, hipertensão, diabetes, dislipidemias e tabagismo, e afeta artérias de tamanho grande e médio, elásticas e musculares e em locais específicos. Estudos patológicos mostraram que a placa aterosclerótica carotídea frequentemente localiza-se na bifurcação, no óstio de ramos e na curvatura dos vasos, sugerindo que a dinâmica do fluxo sanguíneo tem importante papel em sua formação. A placa tende a localizar-se na região onde a velocidade do fluxo e o estresse crítico de cisalhamento (ECS) estão reduzidos. Maior acúmulo de placa ocorre tipicamente na parede da carótida interna e no bulbo carotídeo; devido à configuração geométrica desse segmento vascular, que propicia uma alteração do fluxo sanguíneo ocasionando uma diminuição da velocidade do fluxo e do estresse de cisalhamento nesse local⁽³⁰⁻³²⁾.

A placa apresenta, para sua formação, uma predileção regional pela parede interna dos vasos nas curvaturas, e pela parede externa nas bifurcações. Forças hemodinâmicas locais regulam a predileção da formação de placas no sítio específico. Uma força seria o “estresse de tensão”, que é uma pressão deformadora para fora, exercida perpendicularmente à parede do vaso, pelo sangue. A outra força é exercida paralelamente à parede do vaso em virtude da viscosidade do sangue; é uma força friccional chamada de “estresse de cisalhamento” (do inglês *shear stress*), que é definida como um estresse tangencial sobre a superfície endotelial da parede da artéria causada pelo atrito do sangue fluindo pelo vaso. O ECS é inversamente proporcional ao raio da artéria⁽³³⁾.

O efeito direto do ECS sobre as células endoteliais foi investigado *in vitro* e confirmado posteriormente *in vivo*. Quando o fluxo é laminar, o estresse de parede é fisiológico, o que induz a uma morfologia elipsoide das células endoteliais com alinhamento axial, na direção do fluxo. Entretanto, o baixo ECS altera a morfologia das células endoteliais que apresentem uma estrutura poligonal, com perda de alinhamento e aumento da distância na junção das mesmas. O fluxo laminar contribui para desacelerar a renovação celular, entretanto, o ECS baixo aceleraria a renovação celular, o que implica aumento da captação de lipídios em locais de fluxo alterado com células endoteliais poligonais⁽³⁴⁾

No âmbito celular, o ECS baixo constitui um fator importante na gênese das placas ateromatosas e promove alterações do fenótipo endotelial, da sinalização das células endoteliais⁽³⁵⁾, da expressão gênica e

proteica, da captura de lipoproteínas de baixa densidade, da estimulação na produção de moléculas de oxigênio e seus derivados oxidados (radicais livres)⁽³⁶⁾ e na redução de óxido nítrico e na ruptura da matriz extracelular, levando a um fenótipo proinflamatório⁽³⁷⁾.

A importância do estresse de cisalhamento no desenvolvimento de placa foi sugerida pela primeira vez em estudos de preparados de aorta, onde as estrias gordurosas e placas foram encontradas distribuídas em regiões de baixo ECS. Estudos posteriores em bifurcação de carótida em humanos confirmaram esses achados, mostrando como a oscilação do vetor de ECS durante a sístole e a formação de fluxos secundários circulares em áreas de baixo ECS promoveria a aterogênese. Estudos da árvore carotídea por ultrassom (US) com Doppler mostraram, nos pacientes com placas carótidas unilateral, que o pico médio do ECS foi menor na carótida comum com placa, comparada a carótida que não tinha placa⁽³⁸⁾.

Acredita-se que os segmentos arteriais geometricamente suscetíveis a baixo ECS desenvolvem placas ateroscleróticas. Essa nova placa pode tomar dois caminhos: ou evoluir para um fenótipo vulnerável com potencial de ruptura, com membrana fina sobre o ateroma com lago lipídico; ou progredir para um fenótipo mais estável com estreitamento luminal gradual que, eventualmente, aumenta o ECS a um nível fisiológico e, paradoxalmente diminui a progressão da aterosclerose.

As características da placa também contribuem para o desenvolvimento de um evento agudo. A ulceração da placa aterosclerótica é um marcador independente de ruptura da placa e preditor de AVE. A

publicação do estudo ACES (Asymptomatic Carotid Emboli Study)⁽³⁹⁾ mostrou que a embolização assintomática é um indicador de AVE, nos pacientes com microêmbolos detectados por Doppler transcraniano⁽⁴⁰⁾. As placas com cápsula fibrosa fina, que rompem e expõem os componentes hemorrágicos, do lago lipídico, estão associadas a pacientes com estenose sintomática e placa ulcerada na artéria carótida⁽⁴¹⁾. Placas maiores de 50% estão presentes em somente 10% dos pacientes que apresentaram eventos menores como: amaurose fugax, AIT, ou AVE menor. Dois terços das ulcerações em placa carotídea acontecem em artérias com estenose discretas (de 0 a 49%)⁽⁴²⁾, e pouco se sabe acerca da relação entre as características da placa carotídea com a ulceração nesses pacientes. Também é limitada a associação entre o volume de placa e a ruptura da placa carotídea. Num estudo, Homburg PJ *et al*⁽⁴³⁾ analisaram 346 pacientes por angiotomografia, procurando a presença de placas ateroscleróticas, de ulcerações e o grau de estenose em artérias carótidas sintomáticas. Foram encontradas placas em 185 pacientes, 38 tinham placas ulceradas, a metade das quais com estenoses discretas de 0 - 49%. O volume da placa foi significativamente maior nas placas ulceradas. Após ajustes para idade, sexo e grau de estenose, o núcleo necrótico rico em lipídios estava fortemente associado à ulceração da placa (OR, 2,21; 95% CI, 1,49 – 3,27); enquanto a calcificação teve uma relação inversamente proporcional com ulceração; quanto maior o cálcio menor a probabilidade de ulceração. Essa relação permaneceu mesmo com estenoses discretas (0 - 49%). A análise das características da placa por angiotomografia mostrou uma associação

entre os pacientes sintomáticos e o grau de estenose, o volume de placa e o tamanho do core lipídico necrótico, sendo esse último o mais significativamente associado com presença de placas ulceradas.

As placas ecolúcidas apresentam maior teor de lipídios e de hemorragia intraplaca e mostraram uma associação com maior risco de eventos cerebrovasculares, se comparadas às placas ecogênicas, que apresentam maior volume de calcificação e tecido fibroso^(44, 45). Os estudos de imagem em geral identificaram uma associação positiva entre a espessura da capa fibrosa, o tamanho do lago lipídico, a hemorragia intraplaca, a presença de escaras na superfície da placa com potencial de ruptura, e a ocorrência de AVE isquêmico⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

1.5 Método de diagnóstico não invasivo: ressonância magnética ponderada em difusão e fisiopatologia do infarto cerebral

O infarto cerebral provoca edema citotóxico, resultado da cessação da produção de trifosfato de adenosina (ATP)⁽²⁴⁾, e o ATP mantém a atividade de bomba Na⁺/K⁺ e outros processos relacionados à energia intracelular. Quando a bomba Na⁺/K⁺ não funciona apropriadamente, há uma incapacidade de remover o excesso de água da célula, resultando em edema celular e redução do espaço extracelular.

Tanto a tomografia computadorizada (TC) como a ressonância magnética (RM) convencional têm uma sensibilidade baixa (menor que 50%) na detecção de infarto cerebral na fase hiperaguda, ou seja, nas primeiras 6 horas⁽⁴⁹⁾. Contudo, as imagens de ressonância magnética ponderada em

difusão (RM-PD), por outro lado, têm grande sensibilidade e especificidade no diagnóstico do infarto cerebral hiperagudo^(50, 51).

A RM utiliza campo magnético e pulsos de radiofrequência para mapear o conteúdo de água nos tecidos e produzir imagens nos tons de cinza. Sua capacidade em detectar pequenas variações na quantidade de água nos tecidos faz dela um método muito sensível ao avaliar precocemente o dano produzido por AVE. A detecção de lesões isquêmicas agudas é baseada na alteração do movimento das moléculas de água, ou seja, em sua difusão⁽⁵²⁾.

A difusão ocorre como resultado do movimento constante das moléculas de água. Cerca de 60 a 80% de nosso peso corporal é água. O calor do corpo energiza as moléculas de água, causando um movimento randômico das moléculas conhecido como movimento browniano, que é um fenômeno termodinâmico. Por ser um movimento aleatório, é impossível prever o deslocamento de cada molécula depois de determinado intervalo de tempo. No entanto, é possível prever qual será esse deslocamento, em média, para um grupo de moléculas, já que a variação dos deslocamentos feitos pelas moléculas segue um padrão de distribuição normal⁽⁵³⁾.

A lesão isquêmica ocasiona uma difusão restrita de água no tecido afetado, que pode ser vista precocemente em até 30 minutos após o evento⁽⁵⁴⁾.

As imagens ponderadas em difusão são adquiridas por aplicação de gradiente magnético adicional, que reduz o sinal da água livre e realça o contraste com a água de movimentação restrita. Esses gradientes adicionais

são caracterizados pelo fator b . Esse fator engloba vários parâmetros característicos da sequência, entre eles a amplitude e a duração do gradiente pulsado, e o intervalo de tempo entre dois gradientes.

Quanto maior o fator b , maior a atenuação do sinal por causa da difusão dos spins, e maior a sensibilidade da sequência para poder detectar difusão mais lenta, mas pior a relação sinal/ruído da imagem. O fator b ideal pode ser estimado de acordo com o coeficiente aparente de difusão do tecido a ser estudado^(53, 55).

No exame de difusão por RM do cérebro, é utilizado um fator b de 1.000 s/mm². São obtidas duas imagens do mesmo corte, uma com os gradientes de difusão ligados (imagem pesada em difusão com $b = 1.000$ s/mm²) e outra sem gradientes (imagem pesada apenas em T2 com $b = 0$ s/mm²). Como a detecção da difusão das moléculas de água depende da direção do gradiente de difusão, ele será usualmente aplicado em três direções, x, y e z, separadamente, gerando três imagens por corte. A partir dessas três imagens, calcula-se uma imagem média, que é conhecida como a imagem de difusão isotrópica. Na RM-PD, o hipossinal indica aumento da difusão e o hipersinal restrição da difusão⁽⁵³⁾.

As imagens RM-PD também são sensíveis aos tecidos mais hidratados, com T2 longo⁽⁵⁵⁾. Para excluir esses tecidos, calcula-se um coeficiente de difusão pela subtração ponderada do sinal obtido sem aplicação do gradiente B (B 0: imagem ponderada em T2) do sinal observado após a aplicação do gradiente (B 1.000: imagem de difusão). Ele

é chamado de coeficiente de difusão aparente porque reflete imperfeições no movimento aleatório criadas pela estrutura dos tecidos⁽⁵³⁾.

A imagem ponderada em difusão (PD) e o mapa do coeficiente aparente de difusão (CAD) são mais sensíveis que a imagem convencional de RM ao demonstrar isquemia na substância branca e cinzenta. Mudanças nos valores do CAD no infarto agudo parecem ser diferentes na substância branca e cinzenta. Há uma importante diminuição no CAD na substância branca, maior que na cinzenta, que permanece por um longo período.

Uma das explicações para esse fenômeno é que a necrose pode se completar precocemente no infarto da substância cinzenta. Outra explicação é que a proeminente e prolongada diminuição no CAD na substância branca reflete edema citotóxico em diferentes tipos de célula, como bainha de mielina, axônio e células da glia^(26, 56, 57).

Justamente pelo curto tempo da aquisição e por constituir outra janela para avaliação do cérebro, com base em uma propriedade física diferente, a sequência de difusão foi adotada em todos os protocolos de rotina e vem contribuindo no diagnóstico precoce do infarto cerebral.

O contraste observado na difusão entre a substância branca e cinzenta é consequência das diferenças entre o fluxo de sangue e a demanda metabólica inadequada, entre o tipo e a gravidade da reposta histopatológica à injúria isquêmica, e entre os mecanismos pelos quais alterações histopatológicas levam a alterar a difusão^(53, 58).

Recentemente, achados em modelos experimentais de AVE demonstraram que o dano isquêmico na substância branca ocorre mais

precoce, e com maior gravidade, do que previamente se estimava; embora em humanos isso ainda precisa ser confirmado em outros estudos⁽⁵⁹⁾.

A reversibilidade das alterações da difusão é rara, porém pode ser encontrada em casos de AIT, quando a imagem é realizada nas primeiras 4 horas. Isso também ocorre em infarto venoso, enxaqueca hemiplégica e amnésia global transitória. Nesses raros cenários, a isquemia não progride para necrose completa, mas a injúria irreversível não pode ser descartada.

Clinicamente, a área de edema citotóxico com sinal brilhante na imagem RM-PD parece ser um dano irreversível, resultando em infarto permanente. Precocemente, na isquemia cerebral uma leve redução no coeficiente aparente de difusão do tecido a ser estudado pode indicar área de penumbra isquêmica (tecido viável), porém hipoperfundido e com risco de infarto⁽⁶⁰⁾. Depois da terapia fibrinolítica intra-arterial ou intravenosa, ou dissolução espontânea do coágulo, o sinal anormal nessa área ocasionalmente reverte parcial ou completamente⁽⁶¹⁾.

As imagens cerebrais de ressonância magnética ponderada em -T2 reconhecem lesões que podem ser causadas por diferentes processos fisiopatológicos, como inflamação, isquemia, demielinização, dano axonal e edema. Entretanto, o método não consegue distinguir estágios diferentes das lesões no sistema nervoso central (SNC), como a injúria, a reação inflamatória ao dano, a resposta da glia e o processo de cicatrização com formação de escara^(62, 63). A grande vantagem da RM-PD é a capacidade de detectar *in vivo* o edema citotóxico, que provoca diminuição da capacidade de difusão dos prótons, durante a isquemia cerebral aguda, que é

visualizada como uma área de sinal muito intenso, brilhante, contra um fundo escuro do tecido normal^(64, 65), tornando o método muito sensível, seguro e de aplicação fácil e rápida. Esse foi um dos motivos pelo qual foi escolhida a RM-PD para avaliar os desfechos primários.

1.6 Tratamento da doença carotídea extracraniana

Existem duas principais estratégias de tratamento para a estenose carotídea: as dirigidas a modificar os fatores de risco, com o intuito de estabilizar a placa e evitar sua progressão, e as dirigidas a eliminar a obstrução, revascularizando a artéria carótida ou vaso estenosado, que pode ser cirúrgica ou percutânea, para reduzir risco de recorrência de eventos. O tratamento clínico inclui também a prevenção primária dos fatores de risco tradicionais, que se correlacionam com a diminuição da progressão da estenose de artéria carótida. A redução persistente da mortalidade do AVE é atribuída à melhoria no controle dos fatores de risco modificáveis, principalmente, hipertensão⁽⁶⁶⁾, tabagismo, diminuição de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C)⁽⁶⁷⁾ e utilização de agentes antiagregantes plaquetários.

1.6.1 Tratamento clínico dos fatores modificáveis na doença carotídea extracraniana

Historicamente, as intervenções médicas que foram realizadas para reduzir o aparecimento do primeiro AVE, com evidência de estudos

randomizados, incorporaram a aspirina em 1978, aspirina mais dipiridamol em 1987, warfarina para pacientes com fibrilação atrial (FA) em 1993, endarterectomia para pacientes sintomáticos com estenoses importantes em 1991, clopidogrel em 1996, diminuição da pressão arterial em 2001 e diminuição do LDL colesterol (LDL-C) com sinvastatina (2004) e atorvastatina (2006).

Esses avanços foram documentados num estudo populacional na Inglaterra, que comparou o risco de recorrência de AVE dos pacientes que tiveram AIT ou AVE não incapacitante entre 2002-2010 com os que o tiveram entre 1981-1986⁽⁶⁸⁾. Mostrou que houve uma importante e significativa queda de recorrência de AVE após 90 dias do primeiro evento num seguimento de cinco anos a favor dos tratamentos mais modernos⁽⁶⁹⁾.

Anualmente, mais de 70% de todos os AVEs correspondem ao primeiro episódio⁽⁷⁰⁾. O foco das diretrizes para evitar o primeiro AVE são os fatores de risco modificáveis, com especial atenção à hipertensão, ao tabagismo e às dislipidemias. Também incluem diabetes, FA, sedentarismo e obesidade⁽⁷¹⁾.

1.6.2 Hipertensão e aterosclerose carotídea extracraniana

A hipertensão é o mais importante fator de risco modificável para prevenir o primeiro evento cerebral⁽⁷²⁾. A recomendação de diversos consensos é diminuir a pressão arterial para níveis inferiores a 140/90 mmHg, utilizando o número de hipotensores necessários (geralmente mais de um) em pacientes com hipertensão e aterosclerose carotídea ou vertebral

assintomática. É uma recomendação classe I com nível de evidência A^(73, 74). O controle da pressão, além de prevenir o primeiro AVE, também contribui na redução de dano nos órgãos-alvo, como rins e coração. A terapia anti-hipertensiva está associada a uma diminuição de 35 a 44% do primeiro AVE^(72, 75).

Todas as categorias de medicamentos anti-hipertensivos, como diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs), betabloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio, reduzem o risco de AVE em pacientes hipertensos.⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾

Mesmo que essas informações sejam conhecidas, apenas 25% dos hipertensos conseguem controlar os níveis de pressão. Para cada 10 mmHg de aumento da pressão, o risco de AVE aumenta de 30 a 45%⁽⁶⁶⁾. Concomitantemente, a diminuição da pressão reduz o risco de AVE. Numa revisão sistemática de 40 estudos em mais de 188.000 pacientes, encontrou-se uma queda de 33% do risco de AVE para cada 10 mmHg de redução na pressão sistólica, a 115/75 mmHg⁽⁶⁶⁾.

A hipertensão é um importante fator de risco para AVE em pacientes com AVE ou AIT recentes^(78, 79), e existe evidência de que a redução da pressão é efetiva como prevenção secundária de AVE recorrente. Uma revisão sistemática de sete estudos randomizados mostrou que a terapia anti-hipertensiva reduziu o risco de recorrência de AVE em 24%⁽⁸⁰⁾. O benefício protetor de reduzir a pressão foi observado inclusive em pacientes

sem diagnóstico prévio de hipertensão e mostrou que, quanto maior a diminuição da pressão, maior foi a redução do risco do AVE recorrente⁽⁷⁸⁾.

Em estudos epidemiológicos, como o realizado por Wilson PWF *et al.*⁽⁹⁾, utilizando informações do estudo Framingham e do ARIC⁽⁸¹⁾, entre outros, encontraram uma associação entre hipertensão e risco de desenvolver aterosclerose carotídea. Nos pacientes do estudo Framingham, houve risco dobrado de ter estenose carotídea > 25% para cada 20 mmHg de aumento da pressão sistólica⁹¹. Também no estudo SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) em idosos, a pressão > 160 mmHg foi um forte preditor independente de estenose carotídea⁽⁸²⁾.

Nos pacientes sintomáticos, com estenose carotídea grave, oclusiva bilateral, estenose da artéria basilar ou artéria vertebral bilateral, não se sabe se a terapêutica com hipotensores é benéfica ou deletéria. Os anti-hipertensivos promovem diminuição da pressão arterial nesses vasos estenosados e, por conseguinte, redução da perfusão cerebral e aumento paradoxal do risco de AVE⁽⁸³⁾.

Outro fator de risco para AVE relacionado à pressão arterial é a variabilidade da pressão arterial em diferentes medições num mesmo paciente e a hipertensão esporádica. Entre os hipotensores, procura-se avaliar os medicamentos que mantenham a pressão mais estável durante as 24 horas, sem oscilações^(84, 85).

1.6.3 Tabagismo e aterosclerose carotídea extracraniana

Até recentemente, a prevalência de fumantes passivos entre os não fumantes era muito importante e os expunha regularmente à fumaça do tabaco. Provavelmente por essa razão, muitos dos trabalhos pioneiros sobre o efeito do tabaco subestimou o risco de AVE em fumantes. Bonita *et al.*⁹⁷ tiveram o cuidado de dividir os não fumantes entre indivíduos expostos regularmente à fumaça do tabaco, em casa ou no trabalho, e os não expostos. Com essa metodologia, os investigadores constataram que os fumantes apresentavam seis vezes mais risco de ter AVE se comparados aos não fumantes não expostos à fumaça, e que nos não fumantes expostos, praticamente dobravam o risco relativo (RR) (= 1,8) de ter AVE se comparados aos não fumantes não expostos⁽⁸⁶⁾.

Um importante estudo epidemiológico encontrou associação entre fumar cigarros e espessamento íntima-média (EIM), ou gravidade da estenose em artérias carótidas extracranianas⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. O estudo ARIC⁽⁸⁸⁾ mostrou associação de progressão do EIM, em três anos, de 50% para os fumantes e de 25% para os que pararam de fumar, comparados aos não fumantes⁽⁸⁸⁾. O RR dos fumantes terem isquemia cerebral foi de 3,9 no banco de dados de isquemia cerebral de Berlim e outros estudos epidemiológicos^(90, 91).

Parar de fumar diminui o risco de AVE recorrente em 50%, e a maior parte do benefício ocorre nos primeiros seis meses. Pacientes com aterosclerose carotídea ou vertebral e que fumam devem ser aconselhados e estimulados a deixar de fumar, para diminuir o risco de progressão da

aterosclerose e de ocorrência de AVE. É uma recomendação classe I com nível de evidência B⁽⁹²⁻⁹⁵⁾.

1.6.4 Dislipidemia e aterosclerose carotídea extracraniana

Os estudos populacionais não encontraram uma relação consistente entre níveis de colesterol e risco global de AVE, provavelmente por que a análise foi direcionada para relacionar doença arterial coronária (DAC) ao colesterol. A análise sistemática de 45 estudos prospectivos de coorte, com a inclusão de aproximadamente 450.000 indivíduos, não encontrou associação entre hipercolesterolemia e AVE⁽⁹⁶⁾. Alguns estudos constataram uma relação positiva entre níveis elevados de colesterol total e LDL-C com risco de AVEI⁽⁹⁷⁾. Níveis de HDL - colesterol elevados estão associados à diminuição de risco de AVEI entre homens, mulheres, idosos e grupos étnicos^(98, 99). Estatinas foram efetivas na prevenção de AVEI em pacientes com doença aterosclerótica das artérias coronárias e carotídeas concomitantemente, com uma taxa de redução de 27 a 32%, comparado com placebo no estudo ASCOTT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)⁽⁹⁹⁾. O tratamento com medicamentos que modifiquem o perfil lipídico pode reduzir o risco de AVE nos pacientes com DAC estabelecida e, se ainda apresentarem hipertensão de alto risco, estes devem iniciar tratamento com estatinas, inclusive com níveis normais de LDL- C⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾.

Duas revisões sistemáticas abordaram o efeito da estatina sobre o risco de AVE em pacientes com DAC, outra manifestação de aterosclerose

ou com alto risco para esta. Foram 14 estudos randomizados que incluíram 90.026 pacientes⁽¹⁰³⁾. Foi encontrado 12% de redução proporcional em todas as causas de morte por redução de LDL-C em mmol/L (RR 0,88 (0,76 – 0,91); $p < 0,0001$). Redução da mortalidade em doença coronária de 19%, (0,81, (0,76-0,85); $p < 0,0001$) e redução não significativa da mortalidade em doença vascular não coronariana (0,93, 0,83-1,03; $p = 0,2$) e da mortalidade não vascular (0,95, 0,90-1,01; $p = 0,1$). Houve uma diminuição significativa de IAM ou morte coronária (0,77 (0,74-0,80); $p < 0,0001$), de necessidade de revascularização do miocárdio e de AVE fatal e não fatal com $p < 0,0001$. As estatinas podem reduzir em cinco anos a incidência de eventos maiores coronarianos, revascularização do miocárdio e AVE em um quinto ao reduzir o LDL-C, independente do perfil lipídico inicial. Houve uma redução de 15,6% de risco de AVE para cada 10% de redução do LDL⁽¹⁰⁴⁾. Num outro estudo com 65.000 pacientes, houve redução de 22% de AVE isquêmico a cada 1 mmol/L (~ 40 mg/dL) de queda do LDL no plasma⁽⁶⁷⁾. A cada 10% de redução do LDL se estimou uma redução de risco para todos os AVE de 15,6% (95% CI, 6,7 to 23,6)⁽⁶⁷⁾. Nas duas revisões, não foi encontrado efeito da redução do LDL sobre o risco de ocorrência de AVEH.

No estudo SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)⁽¹⁰⁵⁾, foi testada a capacidade da atorvastatina reduzir o risco de AVE em pacientes que tiveram recentemente AVE ou AIT, comparado ao placebo, como prevenção de recorrência. A estatina reduziu o risco absoluto (RA) de AVE, após cinco anos, em 2,2% e o RR de todos os AVE em 16%⁽¹⁰⁵⁾. Nos pacientes com estenose carotídea, o maior benefício

ocorreu na redução de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares associados, com redução de 33% de qualquer AVE, de 43% de eventos coronarianos maiores e de 56% de subsequente revascularização carotídea nos alocados a estatinas. A diminuição dos lipídios com altas doses de atorvastatina reduziu o risco de eventos cerebrovasculares, em particular, e eventos cardiovasculares em geral em pacientes com e sem estenose carotídea, com maior benefício aos que tinham estenose⁽¹⁰⁵⁾.

A diminuição dos níveis de LDL-C é importante na prevenção primária e secundária de eventos cerebrovasculares nos pacientes de risco para eventos cardiovasculares⁽¹⁰⁶⁾.

1.6.5 Diabetes, obesidade e síndrome metabólica e aterosclerose carotídea extracraniana

O risco de AVE em pacientes com diabetes *mellitus* aumenta de duas a cinco vezes, comparado com os pacientes não diabéticos^(107, 108). A elevação da glicose em jejum e pós-prandial está associada ao aumento do risco de AVE, e a da diabetes, com o aumento do espessamento íntima média e da gravidade da estenose carotídea.

Diversos estudos examinaram o efeito do tratamento intensivo do controle da glicose em reduzir eventos vasculares, incluindo o AVE. Não foi encontrada diferença sobre o risco de AVE nos pacientes com diabetes tipo 2, tratados agressivamente e de forma convencional [estudos UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁽¹⁰⁹⁾, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)⁽¹¹⁰⁾ e ADVANCE (Action in Diabetes

and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation)⁽¹¹¹⁾. O importante é tratar, além da hiperglicemia, outros fatores de risco modificáveis de forma agressiva nos pacientes diabéticos, como a hipertensão e níveis elevados de LDL.

A síndrome metabólica é definida pela Organização Mundial da Saúde como elevação da glicose sanguínea, hipertensão, dislipidemia, aumento do índice da massa corpórea (IMC), razão cintura-quadril aumentada e albuminúria, e está associada à aterosclerose carotídea, com ajustes de outros fatores de risco em homens e mulheres, em diferentes faixas etária e étnica⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾. Essa relação da síndrome metabólica à aterosclerose carotídea está reforçada, quando maior número de componentes da síndrome metabólica estiver presente. Quando focarmos num componente individual, a hipertensão é o mais importante entre os mesmos⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾.

1.6.6 Atividade física e aterosclerose carotídea extracraniana

Não está claro se a atividade física reduz o risco para AVE. Existem, em estudos observacionais, indícios de menor risco entre os indivíduos engajados a atividades físicas de moderada à elevada intensidade⁽¹¹⁹⁾. Entretanto, a inatividade física está muito bem documentada como um fator de risco modificável para AVE, com uma prevalência de 25%, um risco atribuível de 30% e um RR de 2,7^(71, 120).

1.7 Fibrilação atrial

A FA é um importante e bem documentado fator de risco para AVE. Os pacientes com FA apresentam um risco três a quatro vezes maior para AVE⁽¹²¹⁾.

Naqueles que já desenvolveram FA, mas não tiveram AVE nem AIT prévios, o risco de acontecer o primeiro evento é de 2 a 4% ao ano, e aumenta com a idade - tanto que nos pacientes maiores de 80 anos, um quarto dos AVE tem origem na FA⁽¹²²⁾.

Existe grande variação de risco de AVE em pacientes com FA, que pode ser abordado utilizando sistemas de pontuação de risco para determinar quais pacientes tratar com anticoagulação. O escore CHADS2⁽¹²³⁾ atribui 1 ponto à insuficiência cardíaca recente, hipertensão, diabetes, idade > 75 anos; e 2 pontos aos que tiveram AVE ou AIT prévios, e recomenda-se o uso de anticoagulantes com escore ≥ 2 .

O estudo europeu EAFT (Estudo Europeu de Fibrilação Atrial)⁽¹²⁴⁾ avaliou o efeito do tratamento antitrombótico em pacientes com AIT, ou evento isquêmico cerebrovascular recente nos pacientes que tinham FA ao momento do evento. Pacientes sem contraindicação para warfarina foram randomizados para warfarina (INR 2,5 - 4), aspirina (300 mg/dia) ou placebo; aqueles com contraindicação à warfarina foram randomizados para aspirina e placebo. Warfarina foi mais efetiva do que o placebo em reduzir morte vascular, IAM, AVE e embolia de origem sistêmica, com redução de risco absoluto de 8% ao ano. A taxa de risco (TR) para warfarina *versus* aspirina foi 0,60 (0,41 - 0,87), embora aspirina tenha sido algo melhor nos pacientes

com contraindicação para warfarina (0,83, 0,65 - 1,05). Houve mais hemorragia com warfarina, mas o benefício ultrapassou o risco⁽¹²⁴⁾.

O estudo ACTIVE (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly)⁽¹²⁵⁾ testou o efeito da aspirina e clopidogrel *versus* a warfarina (INR 2 - 3) em pacientes com FA, mas foi interrompido precocemente, devido ao excesso de eventos hemorrágicos no grupo de aspirina e clopidogrel associados^(125, 126).

Novos agentes anticoagulantes bloqueiam a cascata de coagulação em diferentes sítios: inibidores do fator Xa, como o rivaroxaban, que foi testado em 14.000 pacientes com AVE ou AIT prévios e não mostrou inferioridade à warfarina em desfechos primários e em efeitos adversos⁽¹²⁷⁾ inibidor direto da trombina, como o dabigatran, que mostrou ser igual e até melhor que a warfarina para prevenir AVE em pacientes com FA. Como esses novos agentes estão sendo testados, é preciso aguardar maior evidência sobre segurança para sua plena utilização.

Os consensos recomendam o tratamento com anticoagulante oral warfarínicos para aqueles pacientes que não tenham contraindicação para utilizá-los e que apresentam risco elevado de AVEI/AVE embólico de origem cardíaca⁽¹²⁸⁾. O tratamento com antiagregantes está indicado naqueles pacientes com baixo risco de sofrer AVE ou contraindicação a anticoagulantes.

Outras opções de tratamento incluem a exclusão do apêndice atrial esquerdo (maior fonte de êmbolos nos pacientes com fibrilação atrial) seja de forma cirúrgica ou percutânea⁽¹²⁹⁾.

1.8 Tratamento medicamentoso da aterosclerose carotídea extracraniana

1.8.1 Medicamentos antiagregantes plaquetários

Os medicamentos antiagregantes plaquetários reduzem o risco de AVE em pacientes que já tiveram algum evento como AVE ou AIT, entretanto, não existem até o momento estudos controlados adequados e com poder suficiente para apontar evidência que justifique o tratamento de pacientes assintomáticos e com doença carotídea extracraniana.

O baixo custo e a facilidade de acesso fazem do ácido acetilsalicílico (AAS) um medicamento de uso precoce e universal, tanto na prevenção primária quanto na prevenção secundária. O estudo entre médicos americanos⁽¹³⁰⁾, que avaliou 22.071 homens saudáveis com baixas doses de AAS para prevenção primária de mortalidade, com seguimento médio de 60,2 meses, mostrou redução de 44% do RR de IAM com $p < 0,00001$. Houve um pequeno aumento para o risco de AVE, principalmente os hemorrágicos; e não houve redução na mortalidade cardiovascular. A análise de subgrupo mostrou que o maior benefício foi em pacientes com idade igual ou superior a 50 anos. Também não houve aumento de sangramento gástrico causado por AAS⁽¹³⁰⁾.

Outro estudo avaliou 39.876 mulheres maiores de 45 anos⁽¹³¹⁾, que receberam 100 mg de AAS ou placebo em dias alternados e foram seguidas por dez anos⁽¹³¹⁾. Foi o primeiro estudo em prevenção primária somente em mulheres. Os resultados mostraram que houve diminuição do risco de AVE,

sem modificar o risco de infarto ou morte cardiovascular. Os maiores benefícios foram vistos em mulheres > 65 anos, com uma diminuição de 30% do RR para AVE.

Já em relação à prevenção secundária, foi examinada a utilização de AAS em pacientes com alto risco de eventos vasculares, e o AAS foi o agente mais utilizado nos trabalhos que envolveram pacientes com antecedentes de AVEI ou AIT. Uma metanálise de 11 trabalhos randomizados para AAS e controle, com 9.465 pacientes com AVEI ou AIT prévios e seguimento a longo prazo, mostrou que o AAS diminui o risco de eventos vasculares adversos em 15%, com benefício mantido através de todas as dosagens de 50 mg a 1.500 mg/dia de AAS⁽¹³²⁾.

O dipiridamol foi estudado por Leonardi-Bee *et al.*⁽¹³³⁾ em pacientes que tinham sofrido eventos cerebrovasculares prévios (AVE menor e AIT). O estudo sistemático mostrou que o dipiridamol foi efetivo em reduzir o risco de AVE comparado ao controle em 18%, mas não houve impacto na mortalidade. Quando o dipiridamol foi associado ao AAS seu efeito foi potencializado e dobrou a redução de AVE quando comparado ao controle (39%), sugerindo um efeito sinérgico entre os fármacos.

Uma metanálise de seis trabalhos randomizados (n = 7.795 pacientes)⁽¹³⁴⁾ comparando AAS e dipiridamol com AAS isolada na prevenção de AVE em pacientes que tiveram AIT ou AVE menor mostrou que a combinação de AAS / dipiridamol estava associada a uma significativa redução na razão de risco global de AVE com RR de 0,77 (0,67 – 0,89) . Os autores concluem que a combinação de AAS e dipiridamol foi mais efetiva

que AAS monoterapia para prevenir AVE e outros eventos cardiovasculares graves em pacientes que já tiveram AVE menor ou AIT e sem aumento de sangramento. Os autores enfatizam a utilização da formulação de liberação prolongada (LP) para o dipiridamol. A combinação AAS com dipiridamol-LP constitui um tratamento de primeira linha como prevenção secundária para diminuir AVE recorrente⁽¹³⁴⁾.

No estudo CAPRIE (Clopidogrel *Versus* Aspirin in patients at Risk of Ischemic Events)⁽¹³⁵⁾, o clopidogrel como monoterapia para prevenção secundária, em pacientes de alto risco com doença vascular periférica (DVP) sintomática, foi mais benéfica que a aspirina, com redução do RR de 23%. Esse estudo randomizou 19.185 pacientes com infarto recente, AVEI ou DVP sintomática, para clopidogrel 75 mg ou AAS 325 mg/dia. O seguimento foi de 1 - 3 anos. Com relação aos pacientes que tiveram AVE como evento principal, o benefício do clopidogrel não foi tão evidente, na ordem de 7,3%, sem significância estatística. O estudo MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients)⁽¹³⁶⁾, duplo cego, randomizou pacientes de alto risco que, recentemente, sofreram AVEI ou AIT, e comparou clopidogrel 75 mg associado a AAS 75 mg, com clopidogrel e placebo⁽¹³⁶⁾. Após 18 meses de seguimento, a terapêutica combinada não modificou o desfecho primário composto de AVEI, infarto, morte vascular ou hospitalização por isquemia aguda ($p = 0,36$). Contudo, houve maior risco acumulado de hemorragias gastrointestinais e cerebrais graves com a dupla antiagregação. Esses achados foram confirmados posteriormente pelo estudo CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and

Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance)⁽¹³⁷⁾. A dupla antiagregação AAS/clopidogrel não é recomendada para pacientes que sofreram AVE ou AIT, a menos que exista uma indicação formal, como implante de *stent* farmacológico coronário. Já o estudo PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes)⁽¹³⁸⁾ realizou uma comparação direta entre clopidogrel 75 mg monoterapia e dipiridamol-LP 200 mg, duas vezes ao dia e 25 mg de AAS. Esse estudo, de prevenção secundária, randomizou pacientes com AVE prévio, e estes foram seguidos por 2,5 anos. Não houve diferenças significativas entre os dois tratamentos em prevenir recorrência de AVE ou desfecho combinado de AVE, infarto e morte vascular, que foi igual a 13,1% em ambos os grupos.

O tratamento com antiagregantes plaquetários oral com AAS (50 - 325 mg) é recomendada em pacientes com doença aterosclerótica carotídea e vertebral extracraniana obstrutiva e não obstrutiva, para prevenir IAM e outros eventos isquêmicos cardiovasculares com recomendação Classe I, e nível de evidência A, embora nos pacientes assintomáticos o benefício não tenha sido demonstrado.

Nos pacientes com doença aterosclerótica carotídea e vertebral extracraniana obstrutiva e não obstrutiva, que tiveram AVE isquêmico ou AIT, é recomendado a utilização de antiagregantes plaquetários como AAS (50 - 325 mg/dia), clopidogrel 75 mg/dia, monoterapia ou a combinação AAS/dipiridamol-LP preferível sobre a combinação AAS/clopidogrel. Recomendação classe I, com nível de evidência B. Com o mesmo nível de

significância, os antiagregantes plaquetários são recomendados sobre os anticoagulantes⁽¹³⁹⁾.

1.8.2 Medicamento hipolipemiantes

Níveis elevados de LDL-C são aterogênicos, entretanto, um perfil lipídico, que associa a elevação do LDL - colesterol, baixo HDL - colesterol (< 40 mg/dL) e elevadas concentrações de triglicérides (> 150 mg/dL), constitui um novo padrão de doença dislipidêmica aterogênica⁽¹³⁹⁾. Pacientes com esse perfil lipídico e que sofreram AIT apresentaram maiores taxas de AVE, infarto do miocárdio e morte vascular, e também estão associados à doença aterosclerótica intracraniana⁽¹⁴⁰⁾.

Nos últimos 10 a 20 anos, os estudos observacionais, que analisaram a relação LDL-C elevado e AVE informaram resultados conflitantes⁽⁹⁶⁾.

As evidências mais importantes, atribuídas à terapia com estatinas para diminuir a incidência de AVE, proveem de estudos de prevenção primária para doença coronariana como o estudo HPS (Heart Protection Study)⁽¹⁴¹⁾, que randomizou 20.536 pacientes, com DAC comprovada ou com risco para DAC, para sinvastatina 40 mg ou placebo. Durante os 4,8 anos de seguimento, a sinvastatina diminuiu o risco do primeiro AVE em 25% na população global ($p < 0,0001$) e em 28% de AVEI ($p < 0,0001$); lembrando que 65% dos pacientes tinham DAC confirmada. O estudo TNT (Treatment for New Targuets)⁽¹⁴²⁾ randomizou pacientes para 10 mg e 80 mg de atorvastatina, com seguimento médio de 4,9 anos. No grupo de atorvastatina 80 mg, houve diminuição maior do LDL-C (77 mg *versus* 101 mg no grupo

de 10 mg), e em pacientes com doença coronária, essa redução do LDL-C abaixo de 100 mg com altas doses de atorvastatina reduziu AVE e eventos cerebrovasculares em 20% e 25% respectivamente se comparados aos pacientes tratados com baixas doses com $p = 0,021$. A cada 1 mg/dL de redução de LDL-C houve redução de risco de AVE de 0,5 com $p = 0,04$ ⁽¹⁴²⁾.

O estudo PROSPER (The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)⁽¹⁴³⁾ mostrou uma redução importante de LDL-C com pravastatina, porém não houve diferença na incidência de AVE nos dois grupos⁽¹⁴³⁾. O aumento dos níveis séricos dos triglicérides mostrou, nos trabalhos clínicos e epidemiológicos, que está associado ao maior risco de AVE e eventos cardiovasculares. No estudo VA-HIT (Veterans Affairs HDL Intervention Trial)^(144, 145), a genfibrozila reduziu o AVE nos pacientes com doença coronária e HDL - colesterol baixo < 40 mg/dL. A genfibrozila, que é um fibrato ácido, diminuiu em 30% a concentração de triglicérides e aumentou em 10% o HDL - colesterol, mas não teve efeito sobre o LDL-C.

Um estudo sistemático⁽¹⁴⁶⁾ com trabalhos sobre o efeito de fibratos comparado a placebo em 45.083 pacientes mostrou uma redução de 13% em eventos coronários com $p = 0,001$, porém não mostrou diminuição do risco de AVE significativo $p = 0,69$ ⁽¹⁴⁶⁾. Outro trabalho sistemático, com fibratos em pacientes com perfil de dislipidemia aterogênica⁽¹⁴⁷⁾, sugeriu que os fibratos apresentaram benefício específico nesse grupo de pacientes. O estudo ACCORD⁽¹⁴⁸⁾ mostrou em mais de 5.000 pacientes com diabetes, acompanhados durante cinco anos, que a inclusão de fenofibrato 160 mg/dia

ao tratamento com estatinas foi bem tolerada em termos de efeitos colaterais musculares, porém, não trouxe benefícios ao tratamento com estatina.

O tratamento com estatinas é recomendado para todos os pacientes com doença aterosclerótica carotídea ou vertebral extracraniana, para reduzir os níveis de LDL – colesterol < 100 mg/dL (recomendação classe I, nível de evidência B). Em pacientes que não toleram estatinas, é aceitável a utilização de niacina e/ou sequestradores ácidos (nível de evidência B)⁽¹³⁹⁾.

1.9 Tratamento invasivo da estenose carotídea

1.9.1 Cirurgia de endarterectomia carotídea extracraniana

A associação entre doença ateromatosa dos vasos extracranianos e artérias carótidas e vertebrais com o AVEI é conhecida desde o século XIX. Em 1856, Virchow descreveu trombose carotídea num paciente com perda visual súbita ipsilateral e com a artéria oftálmica e retiniana patentes⁽¹⁴⁹⁾. Em 1888, Penzoldt reportou uma paciente que desenvolveu amaurose súbita permanente do olho direito e evoluiu para hemiplegia esquerda. A necrópsia encontrou oclusão trombótica da carótida comum direita distal e o comprometimento de uma extensa área do hemisfério cerebral direito.

O maior avanço na investigação clínica da doença carotídea foi proporcionado por Egas Moniz em 1927, com o desenvolvimento da arteriografia cerebral e a demonstração *in vivo* de estenose e oclusão da artéria carótida^(150, 151).

As primeiras cirurgias em território carotídeo remontam ao final do século XIX e início do XX, e limitava-se a ligaduras do vaso pós-trauma ou hemorragia. Não houve grandes avanços na cirurgia vascular até imediatamente após a Segunda Guerra Mundial, com Leriche, na Faculdade de Strasburg na França. Ele, juntamente com DeBakey e René Fontaine, entre outros, desenvolveram a cirurgia vascular na Europa e nos Estados Unidos da América⁽¹⁵²⁾. As inovações tecnológicas propostas por esse grupo foram próteses arteriais de novos materiais plásticos; em 1946, o cirurgião português Cid dos Santos introduziu a tromboendarterectomia, para restaurar o fluxo em artérias periféricas⁽¹⁵³⁾. A primeira reconstrução bem-sucedida da artéria carótida foi realizada em Buenos Aires, por Carrea *et al.*, em 1951, não com a técnica de endarterectomia, mas por anastomose término-terminal da carótida externa esquerda e o segmento distal da carótida interna ipsilateral, em um indivíduo de 41 anos com estenose carotídea grave sintomática⁽¹⁵⁴⁾. Nos anos 1950, a cirurgia reparadora direta da bifurcação carotídea foi introduzida. Há controvérsias a respeito de quem foi o primeiro a realizá-la - se Eastcott ou DeBakey - mas foi o informe publicado por Eastcott *et al.* o responsável por chamar a atenção para a possibilidade de se prevenir um AVE por cirurgia⁽¹⁵⁵⁾. Após a publicação desse artigo, a endarterectomia carotídea (EC) foi incorporada à prática cirúrgica, tornando-se popular entre os anos 1960 e 1970. Mesmo assim, os trabalhos que surgiram a respeito da eficácia da cirurgia sobre o tratamento médico eram controversos, até que, em 1977, os neurologistas Easton e German realizaram uma revisão retrospectiva de 228 pacientes submetidos

à EC, encontrando uma alarmante taxa geral de eventos combinados de AVE e óbito de 21% no grupo de cirurgia⁽¹⁵⁶⁾. O impacto dessa publicação fez diminuir o número de EC realizado nos Estados Unidos; houve um forte apelo para começar trabalhos prospectivos e randomizados, comparando EC ao tratamento clínico, para determinar sua real eficácia. Importantes estudos foram realizados com esse propósito que sentaram as bases dos procedimentos de revascularização carotídea tanto em pacientes sintomáticos como assintomáticos. O NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)⁽¹⁵⁷⁾, o ECST (European Carotid Surgery Trial)^(158, 159), o VAST (Veterans Affairs Cooperative Studies)⁽¹⁶⁰⁾ o ACAS⁽¹⁶¹⁾ e o ACST⁽¹⁶²⁾ mostraram a evidência científica necessária para a realização de cirurgia de endarterectomia nos pacientes com estenose da artéria carótida sintomáticos e assintomáticos.

O NASCET⁽¹⁵⁷⁾ foi realizado por 50 centros distribuídos entre Canadá e Estados Unidos de América. Testou a hipótese que, nos pacientes sintomáticos com AIT ou AVE menor e estenose carotídea ipsilateral entre 30% e 69% e entre 70% e 99%, o tratamento cirúrgico com EC diminuiria o número de eventos, se comparado ao tratamento clínico otimizado. Houve interrupção prematura, após 18 meses, no braço de estenose entre 70% e 99%, devido à superioridade da cirurgia sobre o tratamento clínico, após recrutar 659 pacientes. Nos 328 pacientes randomizados para EC, o risco acumulado de AVE ipsilateral em dois anos, foi de 9%, contra o risco acumulado de 26% em 331 pacientes alocados ao tratamento clínico/medicamentoso, com redução do RA para o grupo cirúrgico de 17%,

sendo necessário tratar seis pacientes para evitar um AVE. Outros benefícios, com significância estatística para a cirurgia de endarterectomia aos dois anos, inclui menor risco de qualquer AVE ou morte (15,8% *versus* 32,3%), menor risco de AVE maior ou fatal ipsilateral (2,5% *versus* 13,1%), e menor risco de AVE maior ou óbito (8,0% *versus* 19,1%). Entretanto, esses benefícios se aplicam aos centros com risco perioperatório < 6%. O benefício da cirurgia foi evidenciado após três meses e persistiu até pelo menos oito anos⁽¹⁶³⁾. As complicações informadas no estudo NASCET incluem lesão ao par cranial (8%), infecção da ferida (3%), IAM (1%), complicações cardiovasculares como arritmias e insuficiência cardíaca (3%). Esse trabalho gerou uma recomendação que os pacientes, em tratamento clínico com estenose entre 70 - 99% sintomáticos, fossem operados. O NASCET⁽¹⁵⁷⁾ também mostrou que quanto mais precoce é realizada a cirurgia com relação ao evento isquêmico, melhores são os resultados.

O estudo europeu ECST^(158, 159) em pacientes sintomáticos foi prospectivo, randomizado, multicêntrico e comparou o tratamento cirúrgico *versus* clínico em 3.024 pacientes. Foram considerados sintomáticos os pacientes com AIT, infarto retiniano, AVE menor nos últimos seis meses. Os pacientes foram estratificados segundo o grau de estenose em três categorias: estenose leve (10 - 29%); moderada (30 - 69%) e importante (70 - 99%). O primeiro informe sobre 778 pacientes⁽¹⁵⁸⁾ com estenose entre 70% e 99% mostrou que, embora houvesse um risco de AVE ou morte de 7,5% no grupo cirúrgico aos 30 dias, em três anos de seguimento, o risco acumulado de morte e AVE cirúrgico, AVE ipsilateral ou qualquer AVE foi de

12,3% para cirurgia de EC comparado a 21,9% do grupo clínico. Em três anos o risco cirúrgico total de AVE fatal ou incapacitante e óbito cirúrgico, foi de 6 *versus* 11% favorável ao tratamento cirúrgico. Com relação ao risco de qualquer AVE ipsilateral foi menor com cirurgia 2,8 *versus* 16,8%. Não houve benefício significativo da EC nos pacientes com estenoses carotídeas menores. O ECST ao igual que o NASCET mostrou que a cirurgia era mais benéfica em homens que em mulheres. O benefício da cirurgia foi notado ao final do primeiro ano, com efeito máximo em três anos e persistiu pelo menos durante dez anos⁽¹⁶⁴⁾.

O estudo VAST⁽¹⁶⁰⁾ testou a hipótese de que pacientes sintomáticos, com estenose > 50% em carótida interna ipsilateral, teriam menor incidência de AVE após EC, se comparados ao tratamento clínico⁽¹⁶⁰⁾. Esse estudo foi interrompido precocemente, ao encontrar uma diferença estatisticamente significativa (7,7% *versus* 19,4%), favorecendo a cirurgia com um seguimento de apenas 11,9 meses e redução do risco absoluto de 11,7% e $p = 0.011$. O benefício da cirurgia foi maior em pacientes com estenose carotídea maior de 70%, com redução de risco absoluto de 17,7% com $p = 0,004$.

Nos pacientes sintomáticos, os estudos NASCT, ECST e VAST em conjunto mostraram que EC provoca um excesso do risco de AVE ipsilateral em cinco anos em pacientes com estenose < 30%, $n = 1.746$, risco absoluto 2,2%, $p = 0,5$, não tem efeito em pacientes com estenose entre 30% e 49%, $n = 1.429$, 3,2% e $p = 0,6$, tem um efeito marginal nos pacientes com estenose ente 50% e 69%, $n = 1.549$, 4,6%, $p = 0,04$, é muito benéfico nos

pacientes com estenose $\geq$ ou igual 70 - 99% (sem incluir os pacientes com suboclusão), $n = 1.095$, 16,0% com significância estatística $p = 0,001^{(165)}$. Em outro estudo sistemático realizado com os pacientes do ECST e NASCET, mostrou que a cirurgia teve maior benefício entre homens, nos pacientes maiores de 75 anos e naqueles tratados precocemente, nas primeiras duas semanas após o evento isquêmico. Pacientes com estenose carotídea $\geq 50\%$, o número de pacientes necessários para evitar um AVE ipsilateral em cinco anos com cirurgia foi de cinco pacientes entre os pacientes tratados nas primeiras duas semanas, e 125 pacientes entre os tratados após 12 semanas do evento isquêmico. O número de pacientes necessários para evitar um AVE ipsilateral foi menor entre homens (nove), do que entre mulheres (36), e entre idosos ≥ 75 anos (cinco) do que entre < 65 anos (18 pacientes). Esses achados foram consistentes entre os diferentes ensaios clínicos⁽¹⁶⁶⁾.

Nos pacientes assintomáticos com estenose carotídea $\geq 60\%$, o estudo ACAS⁽¹⁶⁷⁾ incluiu 1.662 pacientes, de 39 centros de Estados Unidos e Canadá, e os randomizou para EC e para tratamento clínico. Após um seguimento médio de 2,7 anos com 4657 pacientes-ano de observação, o risco agregado em 5 anos para AVE ipsilateral ou qualquer AVE e morte foi de 5,1% para os pacientes randomizados para EC, contra 11% para os pacientes em tratamento médico, redução de 53% do risco agregado e com redução de risco absoluto de 1% ao ano. Os autores concluíram que pacientes com estenose carotídea assintomática $\geq 60\%$, e que tinham indicação de cirurgia eletiva tiveram uma redução de AVE ipsilateral em 5

anos quando a endarterectomia foi realizada em centros com baixa morbimortalidade perioperatória $< 3\%$ ⁽¹⁶⁷⁾.

No estudo ACST⁽¹⁶²⁾ 3.120 pacientes com estenose carotídea assintomáticos foram igualmente randomizados para EC e tratamento clínico e foram seguidos durante cinco anos (média de 3,4 anos). A análise de sobrevida Kaplan-Meier foi por tratamento alocado na randomização. Houve um aumento paradoxal de AVE nos pacientes do grupo de cirurgia precoce (*early hazard*) nos primeiros meses, mas as curvas se cruzam após ~ 2 anos e se separam significativamente aos cinco anos de seguimento, com risco de 6% com EC e 12% com tratamento clínico com diferença de ~ 6 (IC 2,96 – 7,75) $z = 4,38$ e $p = 0,00001$, mostrando o benefício da cirurgia. Nos pacientes com idade menor de 75 anos, tiveram maior benefício com cirurgia. Fora do rigor dos estudos, a seleção inapropriada dos pacientes ou cirurgias com pobres resultados pode eliminar o benefício.

Nas diretrizes americanas⁽⁷³⁾ foi tentado minimizar o risco cirúrgico global e estabelecer um limite superior de risco perioperatório para pacientes sintomáticos de 6%, e para pacientes assintomáticos de 3%, assumindo uma expectativa de vida de pelo menos cinco anos.

1.9.2 Tratamento percutâneo de aterosclerose carotídea extracraniana

Historicamente, o tratamento endovascular do território carotídeo começou com Mathias *et al.* que, entre 1976 e 1977, realizaram estudos de técnicas percutâneas em artéria carótida com animais⁽¹⁶⁸⁾ e, posteriormente,

em 1979, relataram o tratamento de estenose carotídea com angioplastia carotídea (AC) por balão, de uma mulher de 32 anos com displasia fibromuscular. O mesmo grupo em 1980 tratou um paciente do sexo masculino com estenose carotídea sintomática por placa de origem aterosclerótica⁽¹⁶⁹⁾. A experiência inicial de tratamento da estenose carotídea com balão foi também realizada por Theron e Kachel⁽¹⁷⁰⁾.

Durante uma AC, Mathias tratou uma dissecção da artéria carótida com *stent* autoexpansível, obtendo excelente resultado. Isso o motivou a propor o uso rotineiro do *stent* carotídeo (SC) a partir de 1989. A utilização de *stent* carotídeo trouxe menos estenose residual, menos dissecção de placa e menos retração elástica da parede do vaso do que a AC com balão; também permitiu tratar lesões carotídeas mais complexas com placas ulceradas e trombos⁽¹⁷¹⁾.

Os SC expandidos por balão, que foram utilizados por Diehtrich no início da experiência, não continuaram a ser utilizados em grande escala, porque sofreram deformação e fratura da malha do *stent* por compressão externa⁽¹⁷²⁾.

O avanço tecnológico permitiu desenvolver SC específicos para doença aterosclerótica carotídea; autoexpansivos, que foram manufaturados de nitinol (liga de níquel e titânio) ou de aço inoxidável (liga de cobalto)^(173, 174). Atualmente, os SC se classificam a partir de seu desenho, em SC de células fechadas e SC de células abertas, dependendo do número e da disposição das pontes de conexão entre elas. Os SC de células fechadas

têm anéis de metal, que estão conectados em cada junção, enquanto os SC de células abertas têm pouca ou nenhuma conexão entre os anéis⁽¹⁷⁵⁾.

De todos os procedimentos endovasculares, a angioplastia com colocação de *stent* no território carotídeo é, sem dúvida, o tratamento que foi, ou está sendo, mais exhaustivamente estudado e analisado nos últimos anos, provavelmente pelo fato de que as consequências potenciais desse procedimento sejam o AVE ou a morte, impossíveis de serem minimizadas pelo paciente ou o investigador.

1.10 Estudos preliminares sobre angioplastia e *stent* carotídeo

O primeiro estudo randomizado multicêntrico comparando AC com balão e EC foi o CAVATAS (The Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)⁽¹⁷⁶⁾ onde comparou angioplastia sem proteção cerebral com endarterectomia em pacientes sintomáticos, excluindo os pacientes de alto risco. Foram incluídos 504 pacientes, com estenose média de 86,4%. Os pacientes receberam SC em apenas 26% dos casos e não foi utilizado dispositivo de proteção embólica cerebral (DPEC). Os eventos em 30 dias, de qualquer AVE com duração maior de sete dias ou morte, foram de 9,9% no braço da cirurgia, 10% na AC, com índice de óbito e AVE incapacitante de 6% para ambos os grupos, sugerindo equivalência entre as duas técnicas. No seguimento de um ano, houve recorrência de estenose grave (70 - 90%) mais frequente no tratamento endovascular, entretanto na análise de sobrevida de três anos não houve diferença entre os grupos com relação à AVE ipsilateral. A taxa de reestenose (70 - 99%) documentada por imagem

de ultrassom/Doppler foi de 14% para AC e 4% para EC. Pacientes no grupo cirúrgico tiveram maior incidência de paralisia de par craniano (9 - 0%) e hematoma importante no pescoço comparado ao da região inguinal (6,7 - 1,2%) respectivamente.

Outro estudo precursor foi o “Wallstent Trial”^(177, 178) que foi um estudo multicêntrico de equivalência entre SC e EC. Foram incluídos 219 pacientes sintomáticos com estenose de 60 - 99%; 107 randomizados para SC. Os eventos em 30 dias (AVE e óbito) ocorreram em 12,1% dos pacientes no grupo SC e 4,5% no grupo de EC. As taxas para AVE maior foram de 3,7% e 0,9% para SC e EC respectivamente. O desfecho primário de AVE ipsilateral, óbito relacionado ao procedimento ou morte vascular, em um ano, foi de 12,1% e 3,6 respectivamente. O estudo foi precocemente interrompido devido ao excesso de risco combinado de morte e AVE nos pacientes tratados percutaneamente.

1.11 Dispositivo de proteção embólica cerebral

Tanto a AC por balão quanto o SC apresentam como limitação no território cerebral a liberação de êmbolos e, por conseguinte, a probabilidade de ocasionar um AVE. Em virtude disso, começaram a ser desenvolvidos dispositivos de proteção embólica cerebral (DPEC). O primeiro informe clínico racional foi realizado por Theron *et al.*⁽¹⁷⁹⁾ que utilizou um sistema de oclusão por balão da carótida interna distal à lesão. Ao final do procedimento, aspirou a coluna de sangue desse local e, ao analisar as

partículas, encontrou cristais de colesterol de 600 - 1.300 μ , com alto risco potencial de embolização de vasos intracraniais e de provocar AVE⁽¹⁷⁹⁾.

A ocorrência de material embólico, liberado durante a manipulação do instrumental e durante o implante de SC, pode ocorrer desde qualquer território arterial: das artérias coronárias/ponte de safena⁽¹⁸⁰⁾, das artérias carótidas⁽¹⁸¹⁾ e vertebrais⁽¹⁸²⁾, das artérias renais^(183, 184) e das artérias periféricas⁽¹⁸⁴⁾.

A proteção cerebral pode ser realizada visando a redução na produção de partículas geradas no manuseio do instrumental médico através da correta indicação (proteção ativa) ou na captura das partículas desprendidas das placas ateroscleróticas tratadas ou não tratadas (proteção passiva).

Proteção ativa

- Qualquer metodologia ou estratégia de trabalho que minimize a geração ou liberação de partículas durante o procedimento endovascular que inclui:
 - Seleção apropriada de paciente e de lesão a ser tratada.
 - Seleção meticulosa da técnica de intervenção a ser utilizada.
 - Seleção dos materiais mais apropriados para cada caso (guias metálicas, cateteres, etc.).

Proteção passiva

- Dispositivos que permitam capturar e/ou remover o material embólico gerado durante o procedimento de implante de *stent*.

Eventos embólicos ocorrem horas ou dias após o implante de *stent* mesmo com utilização de técnicas de implante de *stent* avançadas, tratamento antiagregante plaquetário duplo (AAS e clopidogrel). Os eventos tardios ocorrem entre o implante do *stent* e a reendotelização completa do *stent* em três a quatro semanas. Os eventos embólicos sintomáticos tardios são ocasionados por a placa aterosclerótica prolapsada entre as hastes do *stent* e microagregados plaquetários ou trombos liberados desde a malha metálica do *stent*. Fica evidente que o desenho e a estrutura da malha do *stent* têm uma função importante de suporte e cobertura da placa: o *stent* exerce uma função antiembólica intrínseca e específica. Os microêmbolos, responsáveis por os AVE que ocorre durante procedimentos invasivos, são partículas pequenas que variam entre 20 µm e 200 µm e podem causar dano cerebral. Já macroêmbolos são partículas maiores que 200 µm e sempre causam algum dano cerebral⁽¹⁸⁵⁾. As lesões isquêmicas provocadas por microêmbolos são subclínicas em 90% dos casos^(185, 186).

Podemos distinguir diversos tipos de DPEC: sistema de proteção distal, que podem ser subdivididos em dispositivos de oclusão e dispositivos de filtros; e sistema de proteção proximal, que podem interromper ou reverter o fluxo a nível da artéria carótida interna.

1.11.1 Dispositivos de proteção embólica cerebral distal

O DPEC distal trabalha bloqueando ou filtrando o fluxo sanguíneo na carótida interna. Ele é colocado além da lesão carotídea, na porção reta da artéria carótida interna, chamada zona de liberação. O primeiro sistema de proteção utilizado foi o sistema de balão de oclusão distal de Theron⁽¹⁷⁹⁾. A oclusão distal derivada da técnica de Theron foi a primeira a mostrar eficácia da proteção cerebral durante o SC. A utilização de balão oclusivo resulta numa oclusão completa do fluxo anterógrado da artéria carótida interna. Ao bloquear a passagem do sangue, o fluxo é redirecionado para a artéria carótida externa, e a coluna de sangue na carótida interna fica estagnada durante a intervenção. O cérebro é protegido da migração das partículas, fragmentos de placa, gerados durante o procedimento e ao finalizar, um cateter de aspiração remove as partículas, antes que o balão seja esvaziado e o fluxo anterógrado restaurado⁽¹⁸⁷⁾. Existe uma região entre o balão e a parede do vaso onde as partículas ocasionalmente se grudam e o cateter de aspiração não as alcança, e ao ser esvaziado o balão, essas partículas podem migrar distalmente ao cérebro. Para minimizar esta complicação, é recomendado lavar essa área com um jato a pressão antes de esvaziar o balão, com cuidado para evitar refluxo para artéria carótida comum e vertebral.

Durante a oclusão da carótida interna, o fluxo é redirecionado para a carótida externa com potencial de embolização cerebral e retiniana através de circulação colateral. A circulação colateral existe entre a artéria carótida externa e interna, pela artéria oftálmica, artéria faríngea ascendente e artéria

maxilar interna, e entre a ACE e vertebral pela artéria occipital e faríngea ascendente^(188, 189).

As vantagens do sistema distal por balão⁽¹⁹⁰⁾ são as seguintes: baixo perfil de cruzamento, alta flexibilidade e navegabilidade, insuflação e esvaziamento do balão podem ser realizados muito rapidamente, de fácil visualização por ser radio - opaco. Além disso, o sistema permite aspirar partículas de todos os tamanhos e sem limite de quantidade de material colhido^(191, 192).

As desvantagens⁽¹⁹¹⁾ são as seguintes: a lesão necessita ser atravessada antes que o sistema comece a funcionar, o balão pode esvaziar-se permitindo a passagem de partículas lateralmente, pode existir intolerância à oclusão do fluxo anterógrado pelo balão em 4-8%, mais frequentes em pacientes com doença intracraniana ou polígono de Willis incompleto, lesão importante ou oclusão da carótida contralateral, o que pode provocar convulsões, síncope e/ou déficit neurológico, sendo necessário para reverter a situação, esvaziar o balão e restaurar o fluxo sanguíneo, com oclusão intermitente para completar o procedimento^(192, 193).

Os DPEC distal por balão de oclusão são: O PercuSurge GuardWire (Meditronic), o Tri Active (Kensey Nash, Exton), o Guard Dog (Possis Mdedical Inc.) e o TwinOne (Minvasys, França)⁽¹⁹⁴⁾

Outro dispositivo de proteção cerebral distal é o filtro, utilizado em mais de 90% dos casos. Esse dispositivo é colocado distal à placa a ser tratada, e é capaz de capturar micropartículas embólicas maiores que 100 µ de diâmetro, produzidas durante a intervenção percutânea. O filtro é formado

por uma membrana de poliuretano, com orifícios perfurados a laser ou por uma rede de nitinol. São montados num fio-guia, integrado a um filtro em forma de cesta, que pode ser central ou lateral. Quando o filtro é liberado, o fluxo sanguíneo atravessa os poros deste e a membrana começa a reter partículas embólicas maiores que os poros. Esses dispositivos não interrompem o fluxo sanguíneo anterógrado, portanto a angiografia pode ser realizada, permitindo uma visualização da lesão da artéria carótida que será tratada com SC. Uma vez que o filtro é liberado, o fio-guia funciona permitindo a passagem do balão e do SC. Ao final do procedimento, o filtro é removido e, com ele, as partículas que foram capturadas durante o procedimento⁽¹⁹⁵⁾.

A capacidade do filtro está relacionada à quantidade de carga embólica que pode ser capturada e removida por ele. A eficácia dessa técnica está vinculada à aposição do filtro na parede da artéria e ao tamanho dos poros da membrana.

Alguns macroêmbolos podem atravessar lateralmente o filtro, quando a aposição deste é incompleta devido à tortuosidade da artéria ou diâmetro maior no local onde o filtro foi liberado. Os êmbolos capturados pela cesta podem destacar-se durante a retirada desta, ou o próprio balão ou filtro podem gerar novos êmbolos ao serem implantados. Em alguns estudos foi encontrada uma associação de maior microembolização cerebral com a utilização de filtro distal como proteção, comparado ao SC não protegido, empregando o Doppler transcraneano (DTC) para avaliar os sinais

microembólicos detectados, embora sem relação com eventos clinicamente diagnosticados⁽¹⁹⁶⁾.

A despeito de desvantagens potenciais do sistema de filtro, este permanece como o de eleição entre os intervencionistas, no implante de SC, devido a simplicidade de sua utilização⁽¹⁹⁷⁾.

A maior vantagem dos filtros é que preservam o fluxo anterógrado, permitindo sua utilização em pacientes com pobre circulação colateral, estenoses ou oclusão importante da carótida interna contralateral, estenose intracraniana importante e polígono de Willis incompleto. As novas gerações dos filtros, com muito baixo perfil, permitem atravessar a lesão sem predilatação.

Algumas desvantagens dos filtros são: exibição de um perfil alto que dificulta atravessar lesões muito fechadas ou tortuosas e calcificadas, entretanto, com as novas gerações de filtros, isso acontece em apenas 1% dos casos; possibilidade de impedir o fluxo anterógrado por sobrecarga embólica que trombosa completamente a cesta com micropartículas e, nesses casos, é necessário aspirar o material trombótico antes de retirar o filtro; causa de espasmo ou dissecção da carótida interna distal e, no momento do fechamento e retirada do filtro, pode desprender fragmentos do material coletado durante o procedimento^(198, 199). O filtro remove parte dos microêmbolos produzidos e reduz o risco de embolismo cerebral, como demonstrado pelo Doppler transcraniano (DTC) e a RM-PD; mas não evita que alguns microêmbolos cheguem à circulação cerebral distal, provocando

lesões isquêmicas silenciosas e assintomáticas, detectadas por ressonância magnética ponderada em difusão^(200, 201).

Os filtros que estão disponíveis no mercado hoje são: o AccuNet system (Guidant), o Angioguard XP[®] (Cordis), o FilterWire EZ (Boston Scientific), o Emboshield (Abbott), o Spider RX (EV3), o Interceptor Plus (Medtronic) e o Rubicon Filter (Rubicon). As novas gerações incluem o FiberNet (Lumen Biomedical) e o GARDIA Embolic Protection Device (Gardia Medica)⁽¹⁹⁴⁾.

1.11.2 Dispositivo de proteção embólica cerebral proximal

O sistema de proteção cerebral proximal funciona bloqueando ou revertendo o fluxo sanguíneo na carótida interna. Não é necessário navegar com o dispositivo na carótida interna distal à lesão, reduzindo o risco de dano na íntima, de espasmo ou dissecação. Realiza-se uma oclusão temporária endovascular, utilizando dois balões: um na artéria carótida comum; e outro na artéria carótida externa ipsilateral. O sistema foi projetado para interromper o fluxo cerebrovascular, resultando em uma proteção embólica, antes que a estenose da carótida interna fosse abordada. Um dos dispositivos está montado num sistema de cateter único com vários lúmens integrados, que permite insuflar balões bloqueadores de fluxo, implantar o SC e remover partículas por aspiração⁽²⁰²⁾, simultaneamente, utilizando a bainha-guia. O fluxo anterógrado é bloqueado pela oclusão proximal da carótida comum e pela oclusão distal da carótida externa. Os dois balões são complacentes e insuflados independentemente e fazem parte do cateter

que é colocado na carótida comum através do introdutor. A distância entre o balão proximal e o balão da carótida externa é de 60 mm, o tamanho do balão da carótida comum varia de 5 a 13 mm e o diâmetro do balão da carótida externa de 3 a 6 mm. Esse sistema é compatível com introdutores 8F, e o comprimento do sistema é de 95 cm. O diâmetro interno do *stent* serve como cateter-guia e como lúmen para a aspiração. Existe um canal de trabalho que está localizado entre os dois balões e que permite o acesso à carótida interna, por onde se realizará a AC e a colocação do *stent*. A aspiração da coluna de sangue junto com as partículas, após o implante de SC, é realizada antes do esvaziamento dos balões da carótida externa e da carótida comum. O exemplo desse tipo de sistema é o Mo.Ma[®] da Invatec⁽²⁰³⁾.

Outro sistema de proteção cerebral proximal permite a reversão do fluxo na carótida interna⁽²⁰⁴⁾. O conceito de reversão de fluxo foi introduzido por Parodi *et al.*, e subsequentemente estudado por outros investigadores confirmando a segurança do método⁽²⁰⁵⁾.

O sistema é semelhante ao anteriormente descrito porém, apresenta uma fístula arteriovenosa externa criada conectando o cateter arterial com o sistema dos 2 balões carotídeos à um introdutor na veia femoral do paciente. Existe uma verdadeira reversão do fluxo, que se inicia ao insuflar o balão na carótida comum e na carótida externa, permitindo que a diferença entre as pressões arterial e venosa conduzam o fluxo sanguíneo numa direção retrógrada. Partículas de todos os tamanhos são capturadas por um filtro localizado nessa fístula arteriovenosa. Uma vez que este sistema está

funcionando, a lesão pode ser atravessada por um fio-guia 0,014 polegadas da escolha do intervencionista até completar o procedimento percutâneo de maneira protegida^(206, 207). O exemplo desse tipo de sistema de proteção é o NPS[®] e anteriormente o PAES[®].

O sistema de proteção proximal oferece a vantagem de uma completa proteção antes que a lesão seja abordada. O risco de complicações é reduzido, já que não se atravessa a lesão de forma desprotegida. A lesão pode ser abordada por qualquer tipo de guia que o intervencionista escolha. Partículas de todos os tamanhos podem ser capturadas.

As desvantagens que o sistema de proteção proximal apresenta são decorrentes da interrupção do fluxo durante o procedimento, que pode não ser tolerada pelo paciente em 4 - 5% dos casos; necessitam de um introdutor grande (11 Fr. e os mais modernos 9 Fr.); potencialmente, o balão pode causar espasmo ou dissecação na carótida externa ou na carótida comum; os primeiros passos até a insuflação dos balões estão desprotegidos⁽²⁰⁸⁾.

1.12 Estudos sobre *stent* carotídeo com proteção cerebral e endarterectomia carotídea em pacientes de alto risco cirúrgico

A técnica percutânea com implante de SC na artéria carótida emergiu como uma alternativa a EC para o tratamento de pacientes com estenose de artéria carótida extracraniana de alto risco cirúrgico^(209, 210), que eram excluídos dos estudos randomizados; e nos quais a EC apresentava menor índice de sucesso⁽¹⁵⁷⁾.

O estudo SAPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*)⁽²¹⁰⁾ foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do SC com relação a cirurgia em pacientes de alto risco, e foi o primeiro a utilizar dispositivo de proteção cerebral distal. Estudo multicêntrico de não inferioridade que recrutou pacientes sintomáticos com obstrução > 50% no US carotídeo e pacientes assintomáticos com estenose > 80% pelo US utilizando o critério NASCET⁽¹⁵⁷⁾ obstrução.

Os pacientes eram maiores de 18 anos, sem limite de idade superior, considerados de alto risco cirúrgico, por critérios clínicos (comorbidades como doenças cardíacas, renais ou pulmonares graves), e anatômicos (EC prévia, radioterapia no pescoço, oclusão carotídea contralateral). Aproximadamente, 30% de cada grupo eram pacientes sintomáticos. Foram incluídos 747 pacientes, e randomizados 334 pacientes, 167 pacientes para SC e 167 pacientes para cirurgia de EC. Os pacientes que foram considerados com um elevado risco para endarterectomia foram incluídos num registro de SC de alto risco (406 pacientes); os pacientes que não eram apropriados para SC foram incluídos num registro de cirurgia de alto risco (sete pacientes). O objetivo primário de morte ou AVE ipsilateral ocorreu em 20/167 pacientes (12,2%) para SC; e em 32/167 pacientes (20,1%) para EC com diferença neta de -7,9 pontos percentuais (IC 95%, -16,4 a 0,7; $p = 0,004$) para não inferioridade. Os autores concluíram que o SC com DPEC não foi inferior a EC em pacientes de alto risco cirúrgico, e foi determinante para a liberação por parte da FDA (*Food and Drug Administration*) e outros órgãos regulatórios da utilização do *stent* em território carotídeo como opção

para pacientes de alto risco. Sua liberação permitiu um avanço para defensores da utilização de *stent* em território carotídeo, desde que os investigadores demonstraram que pacientes de alto risco para EC pareciam ter menos complicações se tratados com SC comparados aos tratados por cirurgia de endarterectomia.

O SAPHIRE⁽²¹⁰⁾ foi o único estudo que randomizou pacientes de alto risco, os demais foram registros multicêntricos patrocinados pelas empresas para permitir a liberação dos materiais pelas agências regulatórias^(202, 211-214). Entre os maiores registros pós-*market* encontramos o EXACT (Emboshield and Xact Post Approval Carotid Stent Trial) com 2.145 pacientes e o CAPTURE-2 (Carotid ACCULINK/ACCUNET Post Approval Trial to Uncover Rare Events)⁽²¹⁵⁾ com 4.175 pacientes. Os eventos foram avaliados por neurologistas independentes, e aos 30 dias a taxa de óbito para ambos os registros foi de 0,9%; a de AVE de 3,6 para o EXACT, e 2,8% no CAPTURE. Esses valores são menores que os encontrados em outros registros anteriores⁽²¹¹⁻²¹³⁾ sugerindo que com o tempo os operadores adquiriram maior experiência, o que ficou evidente na diminuição dos eventos. Num registro europeu multicêntrico, em 157 pacientes de alto risco tratados com *stent* e proteção cerebral proximal Mo.Ma., a taxa de AVE em 30 dias foi de 2,5%⁽²⁰²⁾.

1.13 Estudos sobre *stent* carotídeo com proteção cerebral e Endarterectomia carotídea em pacientes de risco normal

A utilização de SC em pacientes de risco normal ou intermediário ainda permanece controversa. O estudo EVA3S (Endarterectomy *Versus* Angioplasty in Patients With Severe Symptomatic Carotid Stenosis)⁽²¹⁶⁾ recrutou pacientes com risco cirúrgico *standard* e sintomáticos, com estenose > 60%, após 120 dias do evento vascular. Foram incluídos maiores de 18 anos, e o grau de estenose (seguindo o critério NASCET)⁽¹⁵⁷⁾ devia ser confirmado por angiografia ou US mais angioressonância. O objetivo primário foi morte e AVE em 30 dias. O objetivo secundário incluiu IAM, AIT, injúria em par craniano, complicações locais e sistêmicas maiores. O estudo foi interrompido pelo comitê de segurança do mesmo, em 2005, após 527 pacientes incluídos. Os cirurgiões eram experientes e os intervencionistas, inexperientes; a dupla antiagregação plaquetária foi recomendada, mas não obrigatória e realizada em 82,9% dos pacientes submetidos a SC^(217, 218) foram utilizados diversos *stents* e sistemas de proteção, porém os intervencionistas não tinham familiaridade com eles. Os eventos do desfecho primário aconteceram em 25/261 (9,6%) do grupo SC e 10/259 (3,9%) do grupo EC, com RR 2,5 intervalo de confiança 95%, (1,2 - 5,1), $p = 0,01$. Não houve diferença para morte ou AVE incapacitante entre SC *versus* EC, respectivamente (3,4% *versus* 1,5% - $p = 0,26$). Entretanto, mostrou um excesso de AVE não incapacitante no grupo de SC.

O estudo SPACE (Stent-Protected Angioplasty *versus* Carotid Endarterectomy)⁽²¹⁹⁾, multicêntrico Alemanha/Áustria/Suíça, randomizado, de não inferioridade, comparando pacientes sintomáticos com estenoses > 70%, segundo o critério NASCET, submetidos à EC e SC; após 180 dias do

início dos sintomas, idade mínima de 50 anos, sem limite superior. O grau de estenose foi determinado pelo US com Doppler colorido ou angiografia. O objetivo primário foi AVE ou morte ipsilateral aos 30 dias do procedimento. A margem de não inferioridade foi $< 2,5\%$ (taxa de evento esperado de 5%). O objetivo secundário foi AVE incapacitante ipsilateral aos 30 dias e qualquer AVE ou morte periprocedimento. O regime de dupla antiagregação plaquetária foi recomendado, porém utilizado em 79% dos pacientes do grupo de SC. Não houve diferenças significativas na incidência de AVE ipsilateral ou óbito aos 30 dias (6,8% SC *versus* 6,3% EC), mas os investigadores concluíram que o estudo falhou em demonstrar a não inferioridade do SC. O motivo de não cumprir esse propósito foi devido ao limite superior do intervalo de confiança, que excedia a margem predeterminada de não inferioridade. O limite inferior do intervalo de confiança para ambas as análises cruzava a linha do zero⁽²²⁰⁾. Os investigadores concluíram que necessitariam incorporar o dobro de pacientes para que tivesse poder estatístico suficiente para provar equivalência. Esses resultados foram desapontadores para os defensores dos SC e trouxeram dúvidas sobre sua segurança, entretanto, devem ser analisados tendo em conta que os intervencionistas eram muito inexperientes e não conheciam ou tinham pouca familiaridade com o material utilizado. No estudo EVA3s não foi estimulada a utilização dos DPECs, que somente ganharam recomendação após uma análise interina mostrando maior número de AVE nos pacientes tratados com SC sem proteção. No SPACE, a utilização de DPEC foi deixada ao arbítrio do

intervencionista, e foi efetivamente utilizada em 27% de todos os pacientes. Resumindo, os estudos não mostraram equivalência entre o tratamento com SC e o tratamento com EC nos pacientes com risco normal. Entretanto, as deficiências no desenho e na execução dos trabalhos são apontadas para explicar os resultados desfavoráveis aos *stents*.

O estudo ICSS (International Carotid Stenting Study)⁽²²¹⁾, multicêntrico, randomizado de não inferioridade, comparando SC ($n = 855$ p) com EC ($n = 858$ p) que recrutou pacientes sintomáticos com risco normal e idade > 40 anos sem limite superior. O objetivo primário foi AVE incapacitante ou fatal em três anos. Os intervencionistas eram inexperientes em termos de curva de aprendizado, e DPEC foi utilizado em 72% dos casos. Os resultados foram favoráveis à EC devido ao excesso de AVE não incapacitante no grupo de SC. Nesse estudo não houve diferenças significativas entre SC e EC com relação aos desfechos de AVE incapacitante e óbito aos 120 dias (SC 34 (4%) e EC 27 (3,2) razão de risco - HR 1,28, 95% IC 0,77– 2,1). Num subestudo do ICSS⁽²²²⁾, os achados de novos focos isquêmicos cerebrais após a SC, detectados pela RM-PD, em centros que utilizavam DPEC, foram maiores se comparados aos centros que não utilizavam DPEC, e geraram grande controvérsia, uma vez que não ficou claro se essa diferença representava um dano real provocado pelos dispositivos de proteção ou se a responsabilidade foi a inexperiência dos operadores para utilizá-los.

O estudo CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy *Versus* Stenting Trial)⁽²²³⁾ começou nos anos 2000⁽²²⁴⁾, e foi o primeiro a comparar

SC protegido *versus* EC em pacientes sintomáticos com risco cirúrgico normal, com estenoses > 50% (segundo critério NASCET de angiografia); > 70% no US, angioressonância ou angiotomografia. A utilização de dupla antiagregação plaquetária foi estimulada (97,7%). A partir de 2005, foram também incluídos os pacientes assintomáticos com estenose > 60% por angiografia, 70% por US e 80% na angiotomografia ou angioressonância devido a dificuldade de recrutamento de pacientes. A diferença dos estudos anteriores é que os operadores eram experientes na utilização do único *stent* e do sistema de proteção empregados. O objetivo primário foi composto de qualquer AVE, IAM ou morte durante o período periprocedimento; ou AVE ipsilateral nos quatro anos seguintes à randomização. Para os 2.502 pacientes incluídos, não houve diferença significativa entre SC e EC (7,2% *versus* 6,8% respectivamente), $p = 0,5$. No seguimento de quatro anos, a taxa de AVE e morte foi de 4,7% e 6,4%, para SC e EC respectivamente, com $p = 0,03$. Os investigadores concluíram que, entre os pacientes com estenose carotídea, sintomática e assintomática, o risco de desfecho composto de AVE, IAM e óbito, não diferenciou significativamente o grupo de SC do grupo de EC. Durante o período perioperatório, houve maior risco de AVE no grupo de tratamento percutâneo com SC (a maioria dos quais foi AVE menor), e maior risco de IAM no grupo de EC. Os desfechos aos 30 dias para ambos os procedimentos alcançaram o limiar aceitável de benefício clínico comparada ao tratamento cirúrgico de < 6% para os pacientes sintomáticos (AVE/óbito no grupo SC < 5,2% e no grupo EC 4,5%

$p = 0,38$) e $< 3\%$ para os pacientes assintomáticos (AVE/óbito no grupo AC 2,5% e no grupo EC 2,3%)(²²³).

Além desse período de 30 dias, ambos os procedimentos tiveram baixa incidência de AVE ipsilateral (SC 2,0% e EC 2,4% e $p = 0,85$). O estudo CREST também evidenciou que os pacientes < 70 anos tiveram um melhor desempenho com SC que com EC ($p = 0,02$)(^{225, 226}).

Os resultados do CREST são consistentes com os observados nos registros, porém diferem dos resultados de estudos europeus randomizados, como o EVA3S(²¹⁶), o SPACE(²¹⁹) e o ICSS(²²¹), que falharam em provar a não inferioridade de SC com relação a EC ou mostraram que o tratamento percutâneo é inferior a EC. O estudo CREST devolveu a confiança aos intervencionistas de que o SC pode ser uma alternativa viável para pacientes sintomáticos e assintomáticos com risco normal.

Existe controvérsia entre que tipo de dispositivo de proteção utilizar, qual é o melhor e o mais apropriado, qual apresenta maior dificuldade técnica ou diferentes resultados. Apesar de todos os esforços e das evidências até aqui descritas, a embolização distal continua sendo o “calcanhar de Aquiles” dos procedimentos percutâneos em geral e do SC em particular, uma vez que ainda não existe um DPEC que consiga dar uma proteção completa durante os procedimentos de intervenção percutânea.

Essa controvérsia com relação à utilização desses dispositivos de proteção cerebral e a carência de estudos randomizados no momento do início desta tese foram a grande motivação para sua realização.

Objetivos

2.1 Hipótese e objetivos desta investigação

A hipótese desta investigação é que não existe diferença entre os dispositivos de proteção cerebral. Propõe avaliar de forma randomizada dois sistemas de proteção cerebral - um proximal e outro distal - utilizando a ressonância magnética ponderada em difusão para detectar microinfartos cerebrais hiperagudos, provocados por micropartículas liberadas durante o procedimento percutâneo. Foram testados dois sistemas de proteção cerebral durante a intervenção percutânea: o DPEC distal “Cordis Angioguard[®] RX Guidewire System” (Cordis) e o DPEC proximal “Mo.Ma INVATEC - Italy”.

Os pacientes, sintomáticos e assintomáticos, com lesões carotídeas, com indicação de intervenção percutânea com implante de *stent*, que pudessem utilizar indistintamente os dois sistemas de proteção, foram randomizados para Grupo Angioguard[®] (proteção distal) e para o Grupo Mo.Ma (proteção proximal); tendo em perspectiva como objetivo primário:

- 1) Verificar o aparecimento de novos focos de isquemia cerebral, detectados pela RM-PD após a intervenção percutânea nos pacientes do Grupo Angioguard[®] e do Grupo Mo.Ma.
- 2) Analisar número, tamanho e a localização dos novos focos isquêmicos e comparar os achados entre os grupos de tratamento, Grupo Angioguard[®] e Grupo Mo.Ma.

E como objetivo secundário:

- Avaliar eventos clínicos maiores (AVE maior, óbito e IAM) e eventos clínicos menores (AVE menor, AIT) no seguimento de 30 dias, seis meses e pelo menos um ano.

3.1 Casuística

No período de julho de 2008 a julho de 2011, 60 pacientes com doença carotídea por lesões ateroscleróticas na artéria carótida interna, sintomáticos e assintomáticos, com indicação de AC com implante de SC, que pudessem utilizar indistintamente qualquer dos dois DPEC (filtro distal Angioguard® e oclusão proximal Mo.Ma), foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e randomizados para um dos sistemas de proteção cerebral. A randomização dos pacientes nos grupos foi realizada antecipada e eletronicamente pelo módulo *Complex Samples* do programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Para garantir o equilíbrio em relação ao número de pacientes em cada grupo ao longo de todo o período de inclusão, a randomização foi feita em blocos de tamanho 6. O chefe do serviço era o único responsável pela verificação da alocação do tipo de DPEC, previamente realizada pela randomização eletrônica.

Os pacientes foram recrutados dos ambulatórios do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Pacientes com estenose carotídea maior ou igual a 70%, *no duplex de carótida*, após avaliação clínica por médicos do departamento endovascular do IDPC, realizavam angiografia carotídea e os que confirmavam a lesão obstrutiva importante no território carotídeo ingressavam no “protocolo de carótidas”. Uma vez selecionados, os pacientes recebiam as informações referentes ao protocolo, eram esclarecidas todas as dúvidas, informados a respeito dos objetivos do estudo, da intervenção a ser realizada, da necessidade de exames

complementares, dos riscos inerentes ao tratamento, e se concordavam, assinavam o formulário de consentimento informado e esclarecido, recebendo também uma cópia deste. Após a assinatura do termo os pacientes eram encaminhados para realizar a ressonância magnética ponderada em difusão (RM-PD) pré-intervenção no Hospital do Coração (HCor). Nesse momento, o chefe de serviço abria a randomização e alocava o DPEC correspondente, agendando imediatamente a angioplastia da artéria carótida com implante de *stent*.

Todos os requisitos fundamentais das resoluções CNS nos 196/96, 251/97, 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde/ Conselho Nacional de Ética em Pesquisa/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP, foram cumpridos. Toda a infraestrutura de suporte para condução de pesquisa e acompanhamento dos pacientes incluídos foi oferecida.

O protocolo nº 3.598 desse projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e do Hospital do Coração, estando de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisa em humanos.

3.2 Critérios de inclusão

- Pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 40 anos;

- Pacientes assintomáticos portadores de lesão na artéria carótida interna com diâmetro de estenose $\geq 80\%$ pela angiografia com indicação de AC e com implante de SC;
- Pacientes sintomáticos portadores de lesão na artéria carótida interna com diâmetro de estenose $\geq 50\%$ com indicação de AC e com implante de SC;
- Pacientes com lesões obstrutivas na artéria carótida interna, com características anatômicas que permitam a utilização indistinta de qualquer dos dois tipos de DPEC proximal ou distal;

3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentavam:

- Contraindicação à realização de RM: claustrofobia ou dificuldade em permanecer em ambientes fechados e portadores de marcapasso;
- Diminuição da reserva cerebral. Definida como AVE prévio extenso, infartos lacunares múltiplos ou demência;
- Hemorragia cerebral ou gastrointestinal há menos de 1 mês;
- Infarto cerebral extenso ipsilateral ou incapacitante;
- AVE ipsilateral evoluindo para AVEH nos últimos 60 dias;
- Lesão obstrutiva importante localizada na carótida comum ou no segmento intracraniano;
- Lesão obstrutiva importante ou oclusiva na carótida externa ipsilateral;

- Oclusão da artéria carótida que seria tratada, que ocorreu entre o diagnóstico e o dia do procedimento;
- Oclusão da artéria carótida contralateral;
- Lesão obstrutiva importante no segmento vértebro-basilar;
- FA crônica ou FA paroxística tratada com anticoagulantes orais;
- IAM há menos de 30 dias;
- Angina instável;
- Arco aórtico muito calcificado que comprometesse a origem da artéria carótida comum ou tronco braquiocefálico;
- Artéria oftálmica vascularizada a partir da artéria carótida externa;
- Discrasia sanguínea;
- Alergia a contraste, aspirina ou clopidogrel.

3.4 Delineamento do estudo

Estudo prospectivo, unicêntrico e randomizado entre pacientes com estenose carotídea sintomáticos e assintomáticos, submetidos à AC com liberação de SC PRECISE[®] PRO RX[®] da Cordis em artéria carótida, alocados para DPEC de filtro distal “Cordis Angioguard[®] RX Guidewire System” (Cordis) e DPEC proximal “Mo.Ma INVATEC – Italy, por randomização.

O filtro Angioguard[®] e o *stent* PRECISE foram escolhidos para o estudo porque eram utilizados rotineiramente no serviço com segurança,

tinham sido testados no estudo SAPPHIRE⁽²¹⁰⁾ e mostraram ser dispositivos seguros e eficazes. O DPEC proximal Mo.Ma foi selecionado como dispositivo de proteção cerebral proximal, com o objetivo de comparar um princípio diferente de proteção cerebral e, no início da randomização, era o único DPEC proximal, aprovado em nosso país pelas agências regulatórias.

3.5 Protocolo de realização de ressonância magnética

Todos os pacientes realizaram, por protocolo, duas RM-PD no Hospital do Coração, sendo a primeira antes do procedimento e a segunda 24 a 48 horas após a intervenção e alta hospitalar no centro diagnóstico do HCor, com metodologia idêntica; a não ser que por problemas inerentes à condição clínica do paciente (eventos durante ou pós-intervenção), alta do paciente demorada ou por problemas técnicos relacionados à marcação do exame ou manutenção do equipamento, não fosse possível realizá-lo. Nesses casos a RM-PD foi realizada tardiamente, não ultrapassando os sete dias posteriores à angioplastia com colocação do *stent*.

Foram obtidas imagens de RM-PD em um equipamento de 3.0 Tesla (Excite HD, GE Medical System, Milwaukee) com uma bobina de crânio de oito canais. O estudo de ressonância incluiu as seguintes sequências:

Localizador: sequência SPGR, TR/TE = 4,9/1,3 m, ângulo de inclinação dos spins de 30 graus, matriz 256 x 128, de espessura de corte 10 mm e espaçamento de 5 mm com número de aquisições: 1.

Sagital T1-IR: sequência spin eco com inversão recuperação, TR/TI/TE = 2270/30/920 ms, matriz 512 x 224, de espessura de corte 6 mm e espaçamento de 1 mm com número de aquisições: 1.

Axial T2 FLAIR: sequência spin eco com inversão recuperação, TR/TE/TI = 9000/2000/100 ms, matriz 256 x 192, de espessura de corte de 5 mm e espaçamento de 1 mm com número de aquisições: 2.

Axial T2 sequência gradiente eco, TR/TE = 600/22 ms com ângulo de *flip* de 20 graus e matriz 320 x 192. A espessura de corte foi de 5 mm e de espaçamento de 1 mm com número de aquisições: 1.

Difusão Axial: sequência *single shot spin* eco ponderada em difusão com saturação de gordura, TR/TE = 8000/95 ms, matriz 128 x 256, espessura de corte de 5 mm, sem espaçamento entre cortes, com número de aquisições: 2.

Foram utilizados dois valores de sensibilização à difusão, “b-value”, de 0 e 1.000 s/mm², sendo o último adquirido em seis direções.

Mapas de difusividade média e CAD foram gerados para a melhor interpretação dos resultados.

A análise das imagens da RM-PD foi realizada por um neurorradiologista experiente e independente, que desconhecia o tipo de DPEC utilizada (distal ou proximal), qual artéria carótida foi abordada, se direita ou esquerda, e os desfechos clínicos dos pacientes.

A presença de nova imagem brilhante, hipersinal no cérebro, era interpretada como nova lesão isquêmica por microêmbolo. As lesões foram

registradas de acordo com número, tamanho, localização (ipsilateral e contralateral) e território vascular.

Em caso de alguma imagem gerar dúvida, outro especialista neurorradiologista, também cego com relação às características dos pacientes, analisava o exame e, se a dúvida persistisse o paciente era retirado do protocolo.

3.6 Protocolo de realização de angioplastia carotídea

Após a realização da RM-PD os pacientes agendavam a angioplastia carotídea seguindo a rotina do serviço de hemodinâmica, que não foi mudada, e apenas os pacientes selecionados eram incluídos no protocolo de carótidas. Todos receberam o *stent* PRECISE que é um *stent* de células abertas com área livre entre as celas de 5,89 mm², autoexpansivo e que necessita de um sistema de liberação de 6 Fr., e utilizaram o DPEC distal filtro Angioguard[®] ou DPEC proximal Mo.Ma segundo o que apontava a randomização.

3.7 Medicação prévia

Os pacientes foram pré-medicados com antiagregantes plaquetários, clopidogrel 75 mg/dia e AAS 100 mg/dia, pelo menos três dias antes da intervenção. O clopidogrel foi mantido durante pelo menos um mês após a intervenção percutânea, e o ácido acetilsalicílico, indefinidamente. Todos os

pacientes receberam dupla antiagregação plaquetária. Não foi alterada a medicação dos pacientes. A maioria dos medicamentos para hipertensão era suspensão 24 horas antes da realização do procedimento.

3.8 Protocolo de implante de *stent*

O implante de SC era realizado no Laboratório de Hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Os pacientes eram preparados acompanhando a rotina do serviço, mantendo a monitorização contínua do eletrocardiograma e da pressão arterial através de um polígrafo multicanais SP 12 TEB de uso rotineiro no laboratório de hemodinâmica.

Em todos os pacientes, a via de acesso foi inguinal com anestesia local, sem sedação para melhor monitorizar alterações neurológicas.

Após punção da artéria femoral direita, na maioria dos casos, um introdutor 8F (2,7 mm) era colocado na artéria femoral comum, e 5.000 UI de heparina regular era administrada de forma endovenosa e, somente quando o filtro distal era utilizado instalava-se um de sistema de lavado continuo com soro fisiológico (500ml de SF + 5000 UI de heparina). Pelo introdutor, um cateter diagnóstico 5f (1,67 mm) de coronária direita ou um cateter Simons II foi utilizado para cateterizar a carótida externa ou carótida comum ipsilateral à artéria carótida interna que seria tratada. Ao realizar a angiografia, nos diferentes momentos do procedimento, utilizou-se contraste Hexabrix® 320, do Laboratório Guerbet; substância ativa: ioxaglato de meglumina + ioxaglato de sódio; dosagem: 393 mg/ml + 196,5 mg/ml; solução injetável.

Quando o DPEC tipo filtro distal Angioguard XP[®] (Cordis Corporation, Warren, NJ) era utilizado, o cateter diagnóstico com o fio-guia de 0,035 polegadas *standard* ou hidrofílico era posicionado na carótida externa ou na carótida comum abaixo da bifurcação. Através do cateter diagnóstico, trocava-se o fio-guia hidrofílico por um fio-guia extrassuporte de 0,035 polegadas e de 260 cm de comprimento (Amplatz Supper Stiff ou Amplatz Ultra Stiff-Flex Tip), que possibilitava a troca do cateter diagnóstico pelo cateter guia de intervenção de 8F, multipropósito ou de coronária direita. Uma angiografia era realizada para verificar a localização da lesão e determinar a melhor projeção de trabalho. Pela luz do cateter era introduzido o sistema de filtro Angioguard XP[®] (Cordis Corporation, Warren, NJ) na artéria carótida interna até o segmento reto distal à lesão e abaixo da base do crânio, onde o filtro era liberado. Através do fio-guia do próprio filtro, realizava-se a pré-dilatação, quando necessária, com balão de angioplastia coronária de 3 a 4 mm de diâmetro por 20 mm de comprimento, implante de SC PRECISE e pós-dilatação com balão 5 - 6 mm de diâmetro por 20 mm de comprimento. Após a verificação angiográfica do resultado, o filtro era retirado com o cateter de captura que faz parte do sistema. O procedimento finalizava com uma angiografia com subtração digital de imagem da carótida tratada e da circulação intracraniana ipsilateral em perfil e em projeção antero-posterior.

Quando o DPEC Mo.Ma foi utilizado, o cateter diagnóstico de 5F e um fio-guia de 0,035 polegadas hidrofílico eram posicionados na carótida comum, e realizava-se angiografia para visualizar a anatomia da carótida

externa. O cateter diagnóstico, com ajuda de um fio-guia hidrofílico, avançava até um ramo distal da carótida externa. Um fio-guia extrassuporte de 0,035 polegadas e de 260 cm de comprimento (Amplatz Supper Stiff ou Amplatz Ultra Stiff-Flex Tip) possibilitava a troca do cateter diagnóstico pelo cateter guia de intervenção do próprio sistema de proteção de 8F. O sistema Mo.Ma avançava sobre o fio-guia extrassuporte até que a marca radiopaca do balão distal estivesse localizada a 1 cm além da bifurcação, na proximidade da artéria tireoidea superior. Primeiro, insufla-se o balão distal na artéria carótida externa e, posteriormente, o balão proximal na artéria carótida comum, bloqueando, assim, o fluxo anterógrado e retrógrado do vaso-alvo. Um fio-guia de AC de 0,014 polegadas atravessava a estenose permitindo a passagem de balão para realizar a pré-dilatação, caso necessário, implante de *stent* e balão para pós-dilatação completando o implante do *stent*. Imediatamente após a dilatação, são aspirados e filtrados 60 ml de sangue por filtros que acompanham o sistema. O balão distal é desinsuflado primeiro, a seguir, o balão proximal, finalizando com angiografia digital com subtração de imagem da carótida interna tratada e da circulação intracraniana ipsilateral, em perfil e em projeção antero-posterior.

3.9 Evolução hospitalar e seguimento

O acompanhamento clínico do paciente pós-procedimento, o tempo de hospitalização e as medicações prescritas por ocasião da alta hospitalar, seguiam as normas correntes do Serviço de Intervenção Endovascular do

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Finalizada a intervenção, os pacientes encaminhados à unidade de internação de intervenção percutânea, enfermaria ou, em caso de intercorrências de difícil resolução (espasmo, bradicardia e hipotensão), ou ainda eventos neurológicos (AVE maior, menor, AIT, IAM), eram encaminhados para a Unidade de Terapia Intensiva ou Unidade Coronária. A condição clínica imediata ao procedimento do paciente foi avaliada por médicos intervencionistas e, em caso de evento neurológico, um médico neurologista independente examinava e conduzia o caso.

Procedia-se à retirada do introdutor femoral 4 horas após o procedimento; aplicava-se compressão manual por 20 - 30 minutos e repouso no leito por 4 horas.

Durante a hospitalização, prescrevia-se AAS (100 mg/dia) e clopidogrel (75 mg/dia), além de medicações utilizadas para outras finalidades pelo paciente. A alta hospitalar ocorria, em geral, na manhã do dia seguinte à intervenção, na dependência dos resultados clínicos e laboratoriais.

No dia seguinte à intervenção, os pacientes que tinham condições clínicas foram submetidos à nova RM-PD após alta hospitalar no HCor. Nos pacientes que tiveram eventos, o exame de RM-PD foi realizado tardiamente. Todos os pacientes participantes deste estudo permanecem em acompanhamento pelo próprio médico responsável pelo estudo através de consultas e contato telefônico com o paciente ou familiar responsável.

3.10 Definições

Sintomáticos: pacientes que sofreram AIT, AVE ipsilateral não incapacitante dentro de 180 dias (seis meses) anteriores à randomização.

Assintomáticos: pacientes que não tenham sofrido nenhum sintoma neurológico isquêmico nos últimos 180 dias.

Acidente isquêmico transitório (AIT): definido como alteração temporária do aporte de sangue para uma área do cérebro, resultando em uma súbita e breve (inferior a 24 horas, normalmente menos do que 1 hora) diminuição das funções cerebrais. Os sintomas variam, dependendo da área do cérebro afetada, podendo apresentar problemas como alterações visuais, alterações na fala, deficiência sensorial ou motora em uma parte do corpo e alterações no nível de consciência.

Acidente Vascular Encefálico (AVE): novo déficit neurológico com sintomas focais e signos consistentes com isquemia focal com duração maior a 24 horas. O **AVE menor** provoca um déficit neurológico que se resolve completamente em até 30 dias. **AVE maior** provoca um déficit neurológico que não se resolve completamente em até 30 dias e leva à piora das atividades diárias.

Sucesso do procedimento: quando houve sucesso técnico (capacidade de utilizar o SPEC e implantar o *stent* com uma lesão residual igual o menor que 30%), associado ao **sucesso clínico** (sem ocorrência de eventos cerebrovasculares maiores e cardiovasculares durante o procedimento).

Intolerância à oclusão por balão: déficit neurológico transitório durante à oclusão por balão que desaparece rapidamente ao desinsuflar o balão.

Infarto do miocárdio: sintomas compatíveis com isquemia miocárdica associada à alteração eletrocardiográfica de isquemia e aumento de marcadores de necrose em pelo menos duas vezes o valor normal.

Lesão de bifurcação: são lesões que se encontram até 5 mm da origem da artéria carótida interna.

Lesão distal à bifurcação: são lesões que se encontram a uma distância > 5 mm da origem da artéria carótida interna.

3.11 Análise Estatística

3.11.1 Dimensionamento da Amostra

Na fase de planejamento deste estudo, não havia sido publicado nenhum estudo randomizado comparando tipos de proteção cerebral quanto à incidência de lesões isquêmicas cerebrais, em pacientes submetidos a implante de *stent* carotídeo, não sendo possível, portanto, obter na literatura estimativas para um cálculo teórico de número de pacientes. Além disso, não tínhamos uma hipótese predefinida favorecendo um ou outro sistema de proteção cerebral. O tamanho da amostra (60 pacientes) foi baseado no fluxo de pacientes atendidos no Instituto Dante Pazzanese e no período planejado para a coleta dos dados (avaliação inicial e acompanhamento de pelo menos um ano após o procedimento). De acordo com um levantamento

dos anos anteriores, estimou-se que seriam selecionados entre cinco e oito pacientes por mês. A partir dessa estimativa, considerando o período de 12 meses para inclusão dos pacientes no estudo e ainda uma perda de 20%, chegou-se a um total de aproximadamente 60 pacientes que foram distribuídos aleatoriamente nos dois grupos (30 para o Grupo Angioguard® e 30 para o Grupo Mo.Ma). Embora não existiam estudos randomizados comparando esses dois dispositivos no início desta tese, estudos comparando grupos de tratamento serviram de base para este estudo⁵²⁻²⁵⁴, com relação ao tipo de sistema de proteção e ao seguimento com ressonância.

3.11.2 Análise estatística do trabalho

Os dados qualitativos foram resumidos em frequências absolutas e relativas (porcentagens). Os dados quantitativos com distribuição aproximadamente normal foram expressos em médias e desvios-padrões, caso contrário, foram descritos em medianas e intervalos interquartis (IIQ). A hipótese de normalidade foi avaliada por estatísticas descritivas, medidas de assimetria e curtose, *box-plots*, histogramas e gráficos normais de probabilidade (*Normal plot*).

Inicialmente, os dois grupos foram comparados em relação a todas as variáveis observadas. Para as comparações referentes a variáveis quantitativas, utilizou-se o teste *t* de *Student* ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney de acordo com a normalidade dos dados. Para as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado com correção de continuidade

de Yates ou o teste exato de Fisher, quando as frequências esperadas eram menores que 5. Para a quantidade de novas lesões isquêmicas (totais e ipsilaterais), utilizou-se modelos de regressão de Poisson⁽²²⁷⁾.

Com o intuito de controlar a influência de possíveis fatores de confusão sobre a presença de novas lesões isquêmicas, foram utilizadas duas abordagens: análise de covariância convencional por meio de modelos de regressão logística⁽²²⁸⁾ simples e múltipla (análise univariada e multivariada) e ponderação por escores de propensão⁽²²⁹⁾. Nas duas abordagens foram investigadas todas as variáveis pré e intraoperatórias, independentemente de apresentarem ou não diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. As variáveis com $p < 0,10$ na análise univariada e/ou na análise comparativa entre os grupos foram selecionadas para o modelo multivariado. Os resultados foram apresentados em razões de chances (*odds ratio*) e respectivos intervalos de confiança de 95%.

Na análise por escore de propensão, buscou-se equilibrar as diferenças entre os grupos ponderando os casos de acordo com a probabilidade do paciente pertencer a um ou a outro grupo. Em uma primeira etapa foi ajustado um modelo de regressão logística considerando como variável dependente o tipo de proteção cerebral e como variáveis independentes as mesmas selecionadas na análise convencional. A partir das estimativas das probabilidades obtidas no modelo logístico, cada paciente recebeu um peso correspondente ao inverso da probabilidade de ele pertencer ao grupo ao qual foi alocado. Com o objetivo de verificar o sucesso da ponderação no pareamento dos grupos, as comparações entre

os grupos foram reanalisadas considerando os pesos. Na etapa final, ajustou-se um modelo de regressão logística ponderado para analisar a relação entre o tipo de proteção cerebral (variável independente) e a presença de novas lesões isquêmicas (variável dependente). O escore de propensão também foi aplicado na análise da quantidade de novas lesões no qual se utilizou um modelo de Poisson ponderado. Como alternativa aos escores ponderados, foram ajustados modelos sem ponderação, porém incluindo o escore de propensão como covariável.

O nível de significância adotado foi 0,05. Os programas estatísticos utilizados para efetuar os processamentos foram o IBM SPSS *statistics for windows* versão 19.0 e o R versão 15.0.

Resultados

Entre julho de 2008 e julho de 2011, foram incluídos consecutivamente 60 pacientes, 40 (67%) homens, portadores de doença aterosclerótica carotídea importante, sintomáticos e assintomáticos, randomizados e distribuídos em dois grupos: Angioguard[®] e Mo.Ma.

4.1 Características do grupo antes da intervenção percutânea

Inicialmente os grupos foram comparados em relação a todas as variáveis observadas antes do procedimento de implante de *stent* carotídeo. Foram analisadas características demográficas, antecedentes pessoais, avaliação física e exames diagnósticos pré-intervenção.

4.2 Características demográficas e antecedentes

Os grupos eram semelhantes em relação ao gênero, idade e antecedentes pessoais (Tabela 1). Embora a diferença não seja considerada estatisticamente significativa segundo o nível usual de 0,05, observou-se no grupo Mo.Ma maior proporção de pacientes com antecedente de doença vascular (60% *versus* 36,7% do grupo Angioguard[®], $p = 0,071$).

Tabela 1. Comparações entre os grupos quanto ao gênero, idade e antecedentes pessoais.

Variáveis	Tipo de Proteção Cerebral		<i>p</i> -valor
	Angioguard® (n=30)	Mo.Ma (n=30)	
Gênero masculino	19 (63,3%)	21 (70,0%)	0,584
Idade (anos) – média (dp)	68,5 (7,5)	67,0 (9,3)	0,493
Idade ≥ 80 anos	2 (6,7%)	1 (3,3%)	>0,999
Doença carotídea sintomática até 180 dias	6 (20,0%)	9 (30,0%)	0,371
Doença carotídea prévia*	15 (50,0%)	19 (63,3%)	0,297
HAS	28 (93,3%)	28 (93,3%)	>0,999
Doença coronária	24 (80,0%)	18 (60,0%)	0,158
Dislipidemia	24 (80,0%)	23 (76,7%)	0,754
DM	12 (40,0%)	12 (40,0%)	>0,999
Doença Vascular	11 (36,7%)	18 (60,0%)	0,071
DPOC	2 (6,7%)	2 (6,7%)	> 0,999
Insuficiência Renal Crônica	4 (13,3%)	8 (26,7%)	0,197

Dados em frequências absolutas (porcentagens entre parênteses) exceto para idade em anos.

* AIT ou AVEI menos de 180 dias; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DM = diabetes *mellitus*

Com relação a procedimentos prévios, 15 pacientes haviam sido submetidos à revascularização do miocárdio (RM), dos quais 9 (30%) eram do grupo Angioguard® e 6 (20%) eram do grupo Mo.Ma, sem diferença estatística entre eles ($p = 0,371$). A maioria das revascularizações foi cirúrgica; apenas dois pacientes fizeram RM percutânea, sendo um paciente de cada grupo.

Com relação aos antecedentes neurológicos, 13 pacientes haviam sofrido intervenção carotídea percutânea prévia, 7 (23%) do grupo Angioguard® e 6 (20%) do grupo Mo.Ma, também sem diferença entre os

grupos ($p = 0,753$). A maioria das intervenções carotídeas prévias (12/13) ocorreu na carótida contrária ao lado tratado. Apenas um paciente que pertencia ao grupo Angioguard[®] sofreu intervenção prévia do mesmo lado em que foi implantado o *stent* de carótida e foi devido à reestenose após endarterectomia.

4.3 Exames diagnósticos pré-internação

Com relação à medicação prévia, o uso de hipolipemiantes foi um pouco mais frequente no grupo Angioguard[®], (70% *versus* 46,7%) do grupo Mo.Ma, mas sem significância estatística ($p = 0,067$). Não houve diferença entre os grupos quanto aos outros medicamentos.

Não havia diferença entre os grupos quanto à classificação do arco aórtico, anormalidades da aorta e lateralidade da lesão, avaliados na arteriografia carotídea realizada antes do procedimento (Tabela 2). Os grupos eram semelhantes também em relação à maior parte das características das lesões tratadas, porém observou-se que as lesões dos pacientes do grupo Angioguard[®] eram mais calcificadas que as lesões dos pacientes do grupo Mo.Ma ($p < 0,001$). O grupo Angioguard[®] apresentou maior proporção de pacientes com circulação colateral contralateral e presença de artéria cerebral anterior, mas sem significância estatística com base no nível usual de 0,05.

Do total de 60 pacientes, 22 (36,7%) apresentavam lesões carotídeas bilaterais, sendo 11 para cada grupo. Desses pacientes com lesões

bilaterais, 13 haviam sido tratados com *stent* prévio: 5 do grupo Angioguard® e 8 do grupo Mo.Ma. Dos 9 pacientes restantes, 7 apresentavam lesões discretas entre 30% e 40% e dois pacientes com lesões moderadas porém menores a 70%.

Tabela 2. Comparações entre os grupos quanto à análise angiográfica - arteriografia carotídea pré-procedimento.

	Tipo de Proteção Cerebral		p-valor
	Angioguard® (n = 30)	Mo.Ma (n = 30)	
Classificação arco aórtico – n (%)			
Tipo I	19 (63,3%)	17 (56,7%)	0,437
Tipo II	5 (16,7%)	9 (30,0%)	
Tipo III	6 (20,0%)	4 (13,3%)	
Anormalidade da aorta – n (%)			
Calcificada	8 (26,7%)	3 (10,0%)	0,095
Alongada	1 (3,3%)	1 (3,3%)	> 0,999
Arco bovino	2 (6,7%)	4 (13,3%)	0,671
Lesão contralateral ou <i>stent</i> prévio – n (%)	11 (36,7%)	11 (36,7%)	> 0,999
CARACTERÍSTICAS DA LESÃO TRATADA			
Local da lesão - n (%)			
Lesão de bifurcação	24 (80,0)	27 (90,0%)	0,472
Distal da bifurcação	6 (20,0%)	3 (10,0%)	
Características da placa			
Regularidade – n (%)			
Regular	19 (63,3%)	18 (60,0%)	0,791
Irregular	11 (36,7%)	12 (40,0%)	
Calcificação – n (%)			
Não calcificada ou pouco calcificada	5 (16,7%)	17 (56,7%)	0,004
Moderadamente calcificada	10 (33,3%)	7 (23,3%)	
Calcificação importante	15 (50,0%)	6 (20,0%)	
Tortuosidade – n (%)			
Sem tortuosidade	13 (43,3%)	18 (60,0%)	0,511
Tortuosidade proximal	1 (3,3%)	2 (6,7%)	
Tortuosidade média	6 (20,0%)	3 (10,0%)	
Tortuosidade distal	10 (33,3%)	7 (23,3%)	

Ulcerada – n (%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)	0,612
Excêntrica – n (%)	22 (73,3%)	23 (76,7%)	0,766
Porcentagem de Estenose – média (dp)	82,8 (5,4)	84,4 (7,0)	0,327
Comprimento da lesão (mm) – média (dp)	13,1 (8,6)	14,6 (9,3)	0,537
Circulação colateral contralateral - n (%)	22 (73,3%)	15 (50,0%)	0,063
Cerebral média – n (%)	30 (100%)	30 (100%)	-
Cerebral anterior – n (%)	24 (80,0%)	18 (60,0%)	0,091

No exame de ressonância realizado antes do procedimento, não houve diferença entre os grupos quanto à atrofia cerebral, leucoaraiose, presença de infartos antigos, infartos agudos e micro-hemorragias (Tabela 3).

O número de infartos antigos por paciente variou de 1 a 9 no grupo Angioguard® e de 1 a 7 no grupo Mo.Ma, sem diferença estatística entre eles (Figura 1). Quanto ao tamanho dos infartos antigos, a maioria era menor que 1,5 cm (90,5% no Angioguard® e 74,4% no Mo.Ma). A maior parte dos infartos antigos dos pacientes do grupo Mo.Ma ocorreram na carótida ipsilateral (38,5%) e contralateral (43,6%), já no grupo Angioguard®, 45% dos infartos antigos eram vertebrobasilares supratentoriais.

Apenas três pacientes (1 do Angioguard® e 2 do Mo.Ma) tinham infarto agudo identificado na RNM pré-procedimento. Um dos pacientes do grupo Mo.Ma apresentava dois infartos agudos (1 de até 0,5 cm e outro com mais de 1 cm). Os outros dois pacientes tiveram apenas um infarto de tamanho entre 0,5 e 1 cm.

No grupo Angioguard®, dos 14 pacientes que tiveram micro-hemorragias, 12 foram isoladas, um paciente teve 2 e outro teve 32 micro-hemorragias, porém todas eram de até 0,5 cm. No grupo Mo.Ma, dos 14

pacientes que tiveram micro-hemorragias, 8 tiveram apenas uma, 5 tiveram 2 e um paciente teve 4 micro-hemorragias. Dois pacientes do grupo Angioguard® e 5 do Mo.Ma. tiveram micro-hemorragias > 0,5 cm, sem diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,424$)

Tabela 3. Resultados da Ressonância Nuclear Magnética Ponderada em Difusão - **Pré-procedimento.**

		Tipo de Proteção Cerebral		p-valor
		Grupo Angioguard® (n = 30)	Grupo Mo.Ma (n = 30)	
Atrofia cerebral				
Ausente		8 (26,7%)	6 (20,0%)	0,920
Mínima - sulcos menores que 3 mm		-	-	
Moderada - sulcos entre 3 e 5 mm		19 (63,3%)	21 (70,0%)	
Intensa - sulcos maiores que 5 mm		3 (10,0%)	3 (10,0%)	
Leucoaraiose				
Ausente/ Mínima - raros focos		22 (73,3%)	22 (73,3%)	> 0,999
Moderada - focos numerosos, faixa estreita		6 (20,0%)	5 (16,7%)	
Severa – faixa espessa, difusa		2 (6,7%)	3 (10,0%)	
Infarto antigo		14 (46,7%)	13 (43,3%)	0,795
Infarto agudo		1 (3,3%)	2 (6,7%)	> 0,999
Micro-hemorragias		14 (46,7%)	14 (46,7%)	> 0,999

Figura 1. Comparação entre os grupos quanto ao número de infartos antigos observados na ressonância magnética pré-procedimento

4.4 Procedimento de implante de *stent* carotídeo

O sucesso clínico do procedimento foi de 98,3%, com um paciente apresentando AVE menor durante o procedimento. Em todos os pacientes foi possível completar o implante do *stent* com proteção segundo o protocolo e não houve cruzamento (*crossover*) entre os tratamentos e os pacientes utilizaram o sistema de proteção ao qual foram alocados. Com relação à artéria abordada, o grupo Angioguard® apresentou maior proporção de

pacientes que trataram a artéria carótida esquerda (60%) contra (33%) do grupo Mo.Ma, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,038$). (Tabela 4)

O tempo médio de procedimento foi um pouco maior no grupo Mo.Ma (29,5 min *versus* 24,2 min do grupo Angioguard[®], $p = 0,051$).

No grupo Angioguard[®], o dispositivo foi liberado em todos os pacientes. Foi observado uma maior proporção de espasmo [11 pacientes (36%) *versus* 1 (3,33%) no grupo Mo.Ma a maioria de resolução espontânea, e apenas dois pacientes foram tratados com medicamento vasodilatador intracarotídea. No grupo Angioguard[®], a retirada do dispositivo foi fácil para 29 pacientes; em um paciente, durante a remoção do dispositivo, a cesta ficou presa às hastes do *stent* e se abriu, porém o paciente não teve sintomas neurológicos. Não houve trombose do dispositivo nem síndrome de *no-reflow*.

Quanto a eventos, não houve óbitos ou AVE maiores imediatos, na fase hospitalar e até pelo menos um ano de seguimento. Um paciente que usou Angioguard[®] teve um AVE menor durante o procedimento com alta hospitalar sem sequelas neurológicas. Um paciente do grupo Mo.Ma teve uma síndrome de hiperperfusão 10 horas após a intervenção, com alta hospitalar no 13º dia recuperado. Outro paciente do grupo Angioguard[®] teve um infarto retiniano tardio três dias após a alta.

Outras intercorrências, como hipotensão e bradicardia, tiveram baixa incidência e em proporção semelhante entre os grupos. Um paciente

necessitou de cirurgia vascular devido a hemorragia para sutura da artéria femoral como parte da hemostasia.

Tabela 4. Características do procedimento de implante de *stent* na artéria carótida.

	Tipo de Proteção Cerebral		<i>p</i> -valor
	Angioguard® (n=30)	Mo.Ma (n=30)	
Artéria de abordagem – n (%)			
Carótida interna direita	12 (40,0%)	20 (66,7%)	0,038
Carótida interna esquerda	18 (60,0%)	10 (33,3%)	
Tempo do procedimento (min) – média (dp)	24,2 (10,4)	29,5 (10,3)	0,051
Total de contraste (ml) – mediana (IIQ)	97,5 (70-100)	80,0 (60-100)	0,319
Lesão residual – mediana (IIQ)	14 (0-20)	10,0 (0-17)	0,244

4.5 Resultados de ressonância magnética ponderada em difusão após procedimento

Os achados do exame de ressonância magnética por difusão realizada após o procedimento são apresentados na Tabela 5. Não houve diferença entre os grupos quanto à incidência de novas lesões isquêmicas (63,3% do grupo Angioguard® *versus* 66,7% do grupo Mo.Ma $p = 0,787$). Quando analisamos essa incidência em alguns subgrupos de interesse (Figura 2), também não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre os dois tipos de proteção cerebral. Embora algumas

diferenças pareçam importantes no gráfico, é importante ressaltar que o número de pacientes em alguns subgrupos é pequeno e que as porcentagens são sensíveis ao tamanho da amostra. A maior diferença encontrada foi no subgrupo de pacientes que trataram a carótida interna esquerda. Nesse subgrupo, a incidência de novas lesões foi 11/18 (61%) nos pacientes do grupo Angioguard® e 9/10 (90%) nos do grupo Mo.Ma, ou seja, a maioria dos pacientes que trataram a carótida esquerda e utilizaram a proteção cerebral Mo.Ma teve maior incidência de novas lesões.

Em ambos os grupos, a maior parte dos pacientes com novas lesões eram menores que 0,5 cm (Figura 4) e mais de 70% das lesões eram corticais (Figura 5). Não houve diferença entre os grupos Angioguard® e Mo.Ma com relação ao tamanho das lesões ($p = 0,950$), localização anatômica ($p = 0,360$) e distribuição vascular das lesões ($p = 0,915$).

Sob o ponto de vista da quantidade de lesões por paciente, verificamos que aqueles que utilizaram o filtro Angioguard® apresentaram expressivamente mais lesões do que os que utilizaram Mo.Ma com significância estatística. O número de novas lesões por paciente variou entre 1 e 76 no grupo Angioguard® (mediana = 10) e entre 1 e 43 no grupo Mo.Ma (mediana = 6) ($p < 0,001$). Na Figura 3, que apresenta o número de novas lesões individualmente, é possível notar que os quatro pacientes com maior número de lesões estavam no grupo Angioguard®. Dos 9 pacientes que apresentaram mais de 20 lesões, 7 correspondiam ao grupo Angioguard® e 2 ao Mo.Ma; as características desses pacientes encontram-se na Tabela 6.

Tabela 5. Resultados da ressonância nuclear magnética por difusão:
Pós-procedimento

Achados da RNM pós	Tipo de Proteção Cerebral		p-valor
	Angioguard® (n = 30)	Mo.Ma (n = 30)	
Pacientes com novas lesões – n (%)	19 (63,3%)	20 (66,7%)	0,787
Pacientes com novas lesões ipsilaterais	17 (56,7%)	19 (63,3%)	0,598
Pacientes com novas lesões > 1 cm	3 (10,0%)	2 (6,7%)	> 0,999
Pacientes com novas lesões ipsilaterais > 1 cm	2 (6,7%)	2 (6,7%)	> 0,999
Distribuição vascular – n (%)			
Território ipsilateral	17 (56,7%)	19 (63,3%)	0,598
Território contralateral	11 (36,7%)	8 (26,7%)	0,405
Vertebrobasilar supratentorial	7 (23,3%)	7 (23,3%)	> 0,999
Vertebrobasilar infratentorial	3 (10,0%)	2 (6,7%)	> 0,999
Número de novas lesões por paciente* - mediana (IIQ)	10 (3-42)	6 (2-8)	< 0,001
Total de novas lesões	424 (19 pac)	167 (20pac)	
Número de novas lesões ipsilaterais* - mediana (IIQ)	12 (3-41)	6 (1-8)	< 0,001
Total de novas lesões ipsilaterais	395 (17 pac)	145 (19 pac)	

IIQ = intervalo interquartil.

*Considerando apenas os pacientes com lesões (excluindo os zeros).

Figura 2. Incidência de lesões isquêmicas em pacientes que utilizaram Mo.Ma e Angioguard®, considerando o total de pacientes e subgrupos segundo sintomatologia, classificação do arco aórtico, calcificação e artéria de abordagem (CID = carótida interna direita, CIE = carótida interna esquerda).

Figura 3. Número de novas lesões isquêmicas nos pacientes que utilizaram Angioguard® e Mo.Ma.

Tabela 6. Pacientes com mais de 20 lesões pela RM-PD - Características das lesões

Pac	Proteção cerebral	Artéria tratada	Nº de novas lesões	Nº de novas lesões ipsilaterais	Distribuição vascular das novas lesões	Lesões < 0,5 cm	Lesões entre 0,5 e 1 cm	Lesões > 1 cm	
1	Ang	CID	76	71	Carotídea ipsilateral + contralateral	69	2	-	38 cortical + 18 subcortical + 17 substância branca profunda + 3 núcleos
14	Ang	CIE	62	62	Só carotídea ipsilateral	62	-	-	56 cortical + 4 subcortical + 2 substância branca profunda
12	Ang	CID	52	51	Carotídea ipsilateral + contralateral	50	1	-	41 cortical + 5 subcortical + 4 substância branca profunda + 2 núcleos
39	Ang	CIE	47	46	Carotídea ipsilateral + contralateral	32	10	4	31 cortical + 10 subcortical + 3 substância branca profunda + 3 núcleos
8	Mo.Ma	CID	43	43	Carotídea ipsilateral + vertebro basilar supra	40	2	1	34 cortical + 8 subcortical + 1 substância branca profunda
28	Ang	CIE	42	41	Carotídea ipsilateral + contralateral	41	-	-	28 cortical + 11 subcortical + 3 substância branca profunda
41	Ang	CIE	40	40	Só carotídea ipsilateral	32	7	1	37 cortical + 2 subcortical + 1 substância branca profunda
18	Ang	CID	29	27	Carotídea ipsilateral + contralateral + vértebro basilar supra	26	1	-	22 cortical + 5 subcortical + 1 substância branca profunda + 1 tálamo
11	Mo.Ma	CID	29	26	Carotídea ipsilateral + contralateral	26	-	-	26 cortical + 2 subcortical + 1 núcleos

Em geral, as novas lesões eram ipsilaterais. Dos 39 pacientes em que foram observadas novas lesões, em 36 pacientes (17 do grupo Angioguard® e 19 do grupo Mo.Ma) eram ipsilaterais (> 90%). As características das lesões ipsilaterais com relação ao tamanho e à localização anatômica eram semelhantes às descritas nas lesões em geral. Quando analisamos somente as lesões ipsilaterais, o resultado foi o mesmo daquele encontrado para as lesões isquêmicas em geral, ou seja, sem diferença estatisticamente

significante entre os grupos em relação à presença de novas lesões ($p = 0,598$), porém quando presentes, a quantidade de lesões ipsilaterais era maior no grupo Angioguard[®] ($p < 0,001$). No total foram identificadas 424 lesões no grupo Angioguard[®] em 19 pacientes e 167 lesões no grupo Mo.Ma em 20 pacientes.

Figura 4. Distribuição das novas lesões quanto ao tamanho nos grupos Angioguard[®] e Mo.Ma ($p = 0,915$).

Figura 5. Distribuição das novas lesões quanto à localização anatômica nos grupos Mo.Ma e Angioguard® ($p = 0,360$).

Na análise das variáveis pré e intraoperatórias, verificamos que, apesar da randomização, foram encontradas algumas diferenças estatisticamente significantes ou marginalmente significantes entre os dois grupos (Tabela 7). No grupo que utilizou Angioguard®, havia mais pacientes que trataram a carótida interna esquerda e com lesões mais calcificadas. Além disso, houve uma tendência de diferença em relação à antecedente de doença vascular (mais presente no grupo Mo.Ma) e uso de dislipidêmicos (mais frequente no grupo Angioguard®).

Tabela 7. Resumo das diferenças encontradas entre os grupos em relação à variáveis pré e intraoperatórias

Angioguard®	Mo.Ma
<ul style="list-style-type: none"> • Maior proporção de pacientes que trataram a artéria carótida interna esquerda ($p = 0,038$). • Maior proporção de pacientes com lesões com calcificação moderada ou importante ($p < 0,001$). • Menor tempo médio de procedimento ($p = 0,051$). • Tendência de maior proporção de pacientes que usavam dislipêmicos ($p = 0,067$). 	<ul style="list-style-type: none"> • Maior proporção de pacientes que trataram a carótida interna direita ($p = 0,038$). • Maior proporção de pacientes com lesões não calcificadas ($p < 0,001$). • Maior tempo médio de procedimento ($p = 0,051$). • Tendência de maior proporção de pacientes com antecedente de doença vascular ($p = 0,071$).

Para corrigir possíveis interferências das diferenças entre os grupos sobre a presença de novas lesões isquêmicas, inicialmente foram ajustados modelos de regressão logística simples e múltipla (análise univariada e multivariada) considerando como variável dependente a presença de novas lesões.

Na análise univariada (modelos de regressão logística simples), utilizada como critério de seleção de variáveis, apenas três variáveis foram estatisticamente significantes: idade (OR = 1,082, IC95% = [1,008; 1,161], $p = 0,028$), uso de dislipêmicos (OR = 0,297, IC95% = [0,091; 0,970], $p = 0,044$) e presença de circulação colateral contralateral (OR = 0,295, IC95% = [0,097; 0,895], $p = 0,031$). Todas as demais variáveis apresentaram $p > 0,10$. As variáveis que haviam apresentado diferenças (estatisticamente ou

marginalmente) significantes entre os grupos não foram associadas à presença de novas lesões. Ou seja, mesmo que os grupos tenham sido diferentes em relação a essas variáveis, essas diferenças provavelmente não alteraram os resultados. Mesmo assim resolvemos incluí-las na análise. São elas: artéria de abordagem CIE/CID (OR = 1,711. IC95% = [0,580; 5,045], $p = 0,331$), calcificação moderada ou importante (OR = 2,045, IC95% = [0,685, 6,105], $p = 0,200$), tempo de procedimento (OR = 1,046, IC95% = 0,986; 1,111], $p = 0,138$), e antecedente de doença vascular (OR = 0,580, IC95% = 0,199; 1,692], $p = 0,318$). Apesar disso, essas variáveis também foram consideradas na análise multivariada com o objetivo de controlar todos os possíveis fatores de confusão.

Nesse estudo, em particular, o gênero não se associou com a presença de novas lesões (OR = 1; IC95 = [0,325; 3,081, $p > 0,999$), sendo a proporção de pacientes com novas lesões idênticas nos dois gêneros (13/20 = 65% nas mulheres e 26/40 = 65% nos homens). Apesar disso, como alguns estudos relataram essa associação, o gênero também foi considerado como variável de controle.

Nos modelos bivariados, isto é, considerando como variáveis independentes apenas o tipo de proteção cerebral e uma das variáveis selecionadas, o efeito de grupo [diferença entre grupo Angioguard® e grupo Mo.Ma se manteve não significativa (Tabela 7). É interessante notar que quando incluímos o tempo de procedimento há uma inversão do *odds ratio* indicando menor incidência de lesões no grupo Mo.Ma, embora sem significância estatística ($p = 0,869$). Essa inversão era esperada, pois como

o tempo de procedimento é maior no grupo Mo.Ma e um maior tempo tende a aumentar a chance de lesões, quando controlamos essa variável e comparamos pacientes dos dois grupos com mesmo tempo de procedimento, a aparente desvantagem do grupo Mo.Ma desaparece. O mesmo acontece com o uso de dislipêmicos, pois como no grupo Angioguard[®] havia mais pacientes que usavam dislipêmicos, teoricamente esse grupo deveria estar mais protegido. Por outro lado quando levamos em conta a calcificação das lesões, ocorre uma maior redução no *odds ratio*, o que também é explicado pelo mesmo raciocínio, ou seja, como no grupo Angioguard[®], as lesões são mais calcificadas e a diferença entre as chances de lesões nos dois grupos se acentua, favorecendo o grupo Angioguard[®], porém sem significância estatística ($p = 0,369$).

No modelo que leva em conta todas as variáveis selecionadas, o efeito do tipo de proteção cerebral permaneceu não significativo com $p = 0,769$.

Alternativamente controlamos o efeito das covariáveis ponderando os casos de acordo com um escore de propensão baseado na probabilidade de o paciente pertencer a um, ou outro grupo. O modelo logístico utilizado para estimar essas probabilidades considerou as mesmas variáveis utilizadas na análise multivariada e usou como variável dependente o tipo de proteção cerebral. Neste modelo, conforme o esperado, as variáveis significantes foram aquelas que apresentaram diferenças entre os dois grupos: calcificação moderada ou importante ($p = 0,002$), tempo de procedimento ($p = 0,013$) e artéria de abordagem ($p = 0,030$). A partir das estimativas obtidas

no modelo logístico, cada paciente recebeu um peso inversamente proporcional à probabilidade de ele pertencer ao grupo ao qual foi alocado. Dessa forma, os pacientes que faziam parte da minoria, seja no grupo Angioguard® ou no Mo.Ma, receberam maior peso. Portanto, os pacientes do grupo Angioguard® que trataram a carótida direita e tinham lesões pouco ou não calcificadas receberam maior peso. Os pacientes do grupo Mo.Ma que receberam maiores pesos foram aqueles que trataram a carótida esquerda e com calcificação moderada ou importante. Para verificar o sucesso da ponderação no pareamento dos grupos, as comparações foram repetidas em relação às variáveis pré e intraoperatórias e verificamos que a maioria das variáveis com diferenças entre os grupos perdeu a significância: artéria de abordagem ($p = 0,931$), calcificação ($p = 0,117$), uso de dislipidêmicos ($p = 0,625$) e doença vascular periférica ($p = 0,126$). Apenas o tempo de procedimento permaneceu significativo com $p = 0,045$ e maior tempo médio para o Mo.Ma, porém, a diferença diminuiu de 5,3 para 3,6 minutos.

Após a ponderação pelo score de propensão, o efeito do tipo de proteção cerebral aumentou e o nível descritivo (valor p) diminuiu, mas permaneceu não significativo (OR = 0,651, IC95% = [0,284; 1,495], $p = 0,312$). Quando incluímos o score de propensão como covariável, também não houve diferença entre os grupos (OR=0,566, IC95%=[0,138; 2,319], $p = 0,429$) (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados dos modelos de regressão logística para avaliar o efeito do tipo de proteção cerebral sobre a incidência de lesões isquêmicas antes e após ajuste para covariáveis.

Variáveis presentes no modelo logístico	OR para o efeito de grupo	I.C. (95%)	p-valor
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma*	0,864	[0,299; 2,498]	0,787
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + gênero	0,863	[0,298; 2,502]	0,786
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + idade	0,744	[0,242; 2,291]	0,607
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + uso de dislipêmicos	1,143	[0,368; 3,553]	0,818
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + doença vascular	0,744	[0,246; 2,245]	0,601
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + circulação colateral	0,599	[0,185; 1,939]	0,392
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + art. abordagem CIE/CID	0,728	[0,238; 2,229]	0,579
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + calcificação	0,568	[0,165; 1,951]	0,369
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + tempo de procedimento	1,100	[0,356; 3,400]	0,869
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma + todas as anteriores	0,760	[0,122; 4,740]	0,769
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma ponderado pelo escore de propensão	0,651	[0,284; 1,495]	0,312
Grupo Angioguard [®] /Mo.Ma incluindo o escore de propensão como covariável	0,566	[0,138; 2,319]	0,429

* modelo sem outras covariáveis; OR=*odds ratio* = chance de novas lesões no grupo Angioguard/chance de novas lesões no grupo Mo.Ma; IC = intervalo de confiança; CIE = carótida interna esquerda, CID = carótida interna direita.

Para analisar o efeito do tipo de proteção cerebral sobre o número de lesões, levando em conta as covariáveis, somente a metodologia do escore de propensão foi adotada, pois como são analisados apenas os 39 pacientes com novos infartos, há uma redução importante de 35% da amostra original, o que limita o ajuste de modelos com muitas variáveis independentes. No modelo sem ajuste, a diferença entre os grupos foi significativa com maior número de lesões no grupo Angioguard[®] (diferença média estimada de 14 lesões por paciente (IC95% = [11;16]), $p < 0,001$). Após a ponderação pelo escore de propensão, a diferença permaneceu significativa com $p < 0,001$,

mas houve uma redução no tamanho do efeito com diferença média de 11 lesões por paciente (IC95% = [9,3;12,7]).

4.6 Seguimento tardio

Durante o primeiro ano de seguimento dos 60 pacientes tratados, foi observada a ocorrência de um infarto agudo do miocárdio 6 meses após o procedimento. Dois pacientes foram submetidos à revascularização do miocárdio: revascularização percutânea num paciente aos quatro meses pós-implante de *stent* carotídeo, revascularização cirúrgica num paciente aos seis meses pós-implante de *stent* carotídeo.

Não foram registrados óbitos ou AVE de qualquer tipo após alta hospitalar e durante o primeiro ano de seguimento. Durante o segundo ano de seguimento também não foi observado eventos neurológicos entre os pacientes dos dois grupos, entretanto ocorreram 3 óbitos: uma paciente mulher de 82 anos, que no momento da inclusão era sintomática por AIT, com aterosclerose grave coronária e vascular periférica, teve morte súbita; o segundo paciente homem de 67 anos, que no momento da inclusão era sintomática por AIT, com doença arterial periférica, e hipertensão, teve um IAM um ano e dois meses pós-intervenção carotídea e foi a óbito no oitavo dia de internação devido a complicações do IAM; e o terceiro paciente homem de 64 anos teve óbito por complicações decorrentes de uma neoplasia.

Durante o terceiro ano de seguimento não foram observados eventos neurológicos, contudo foram registrados mais dois óbitos: num paciente homem de 84 anos, que no momento da inclusão era sintomático por AIT, teve infecção pulmonar e morreu por pneumonia dois anos e meio após implante do *stent* carotídeo; uma paciente mulher de 79 anos, assintomática desde o ponto de vista neurológico no momento da randomização, hipertensa, dislipidêmica e coronariana com doença vascular periférica sintomática teve um IAM após dois anos e onze meses pós-implante do *stent* carotídeo e morreu durante a internação.

Discussão

5.1 Considerações preliminares

Os principais achados deste estudo randomizado, prospectivo, unicêntrico, para avaliar pacientes tratados com Angioplastia com implante de *stent* em artéria Carótida, comparando o DPEC distal Angioguard® com o DPEC proximal Mo.Ma foram:

- Novas lesões cerebrais foram detectadas pela RM-PD em ambos os grupos em mais de 60% dos casos.
- A grande maioria das lesões foi pequena < 0,5 cm nos dois grupos.
- O número de lesões, quando presentes, foi significativamente maior, por paciente, no grupo Angioguard® se comparado ao grupo Mo.Ma, com diferença estatisticamente significativa.

O resultado do trabalho mostrou que os pacientes submetidos a implante de *stent* carotídeo, independentemente do tipo de proteção utilizado, apresentaram novas lesões isquêmicas cerebrais detectadas na RM-PD tanto ipsilateral como contralateral em mais de 60% dos pacientes tratados em cada grupo. A maioria das lesões encontradas eram pequenas < 0,5 cm em 92,7% no grupo Angioguard® e 93,4% no grupo Mo.Ma.

As características prévias dos pacientes incluídos no estudo mostraram que o grupo de pacientes tratados era de alto risco cirúrgico e apresentaram em 81,6% doença cerebrovascular (Tabela 1). Comparado

com o estudo PROF^I(²³⁰) que, semelhante em desenho e metodologia (utilizou DPEC balão de oclusão proximal e filtro distal em 62 pacientes randomizados), tivemos maior proporção de doença coronária e doença cerebrovascular crônica prévia, e menor proporção de fumantes e pacientes octogenários.

A RM-PD prévia também mostrou (Tabela 3) que 46 pacientes (76,6%) tinham diminuição da reserva neurovascular e, apesar de serem pacientes considerados de alto risco cirúrgico, os eventos durante o procedimento foram poucos, 1 paciente(1,66%). Ocorreram outros 2 eventos neurológicos, entretanto nenhum AVE maior ou óbito imediato, hospitalar e no seguimento de até um ano.

5.2 Considerações relacionadas à proteção cerebral

Embora foi utilizado DPEC em todos os pacientes observamos pelo menos uma lesão na RM-PD com Angioguard[®] em 63,3% *versus* 66,7% do Mo.Ma. Na literatura encontramos estudos mostrando que partículas podem ser geradas em todos os passos do implante do SC^(231, 232) com DPEC de filtro e Mo.Ma. Montorsi *et al.*⁽²³³⁾ compararam a frequência de micropartículas geradas durante o implante de SC com DPEC proximal Mo.Ma e distal FiterWire EZ em placas ateroscleróticas ricas em lipídeos através de Doppler transcraniano realizado na artéria cerebral média ipsilateral. Identificaram que durante as diversas fases do implante do *stent* (1- cruzamento da lesão, 2- predilatação da lesão, 3- cruzamento da lesão

com *stent*, 4- liberação do *stent*, 5- pós-dilatação do *stent* e 6- retirada dos dispositivos) a porcentagem de pacientes com pelo menos um sinal de microembolia variou de 81 a 100% no grupo do FiterWire e de 27 a 96% no grupo Mo.Ma. Em geral houve menor número de sinais de microembolização (MES) pelo DTC no grupo Mo.Ma se comparado ao FilterWire EZ nas fases 3, 4 e 5 (27% vs 100% com $p < 0,0001$), e maior na fase 6 (8.5% versus 2% com $p = 0,0036$) e sem diferença na fase 2. Os pacientes do grupo Mo.Ma tiveram uma redução do número de MES se comparado ao FilterWire, com significância estatística em pacientes com placas lipídicas. A RM-PD não mostrou diferença significativa entre os grupos com relação a novas lesões de hipersinal no cérebro. Isso está de acordo com Jeong *et al.*⁽²³⁴⁾ que encontraram novas lesões em apenas um terço dos pacientes, com RM-PD, menor que as detectadas pelo DTC, e isso foi confirmado por outros investigadores⁽²³⁵⁾ mostrando que muitos dos sinais captados pelo DTC não se traduzem em imagens de hipersinal na RM-PD.

Piñeiro *et al.*⁽²³⁶⁾ encontraram 92,6% de MES durante o procedimento SC com DPEC de filtro, entretanto não houve correlação entre o número de MES pelo DTC e o aparecimento de novas lesões isquêmicas na RM-PD. O acidente isquêmico transitório pós procedimento estava correlacionado com novas lesões cerebrais isquêmicas na RM-PD, mais não com o número de MES. Em outro trabalho o mesmo autor⁽²³⁷⁾ analisou histológicamente as partículas encontradas nos filtros (lipídica, fibrótica cálcica) e os correlacionou com os achados da RM-PD. Não houve relação entre o tipo de placa encontrada e as imagens de hipersinal detectadas pela RM-PD.

Apesar de importantes avanços técnicos e tecnológicos ocorrerem em neurointervenção, com a introdução de *stents* apropriados e dedicados, melhora na seleção de pacientes, da experiência dos serviços, bem como na utilização de sistemas de proteção cerebral, ainda persistem resultados conflitantes⁽²³⁸⁾ da utilização desse dispositivo durante o implante de SC. Vos *et al.*⁽²³⁹⁾ mostraram, nos pacientes submetidos a SC, maior quantidade de microêmbolos detectados nos pacientes com proteção cerebral do que nos pacientes sem proteção avaliados com DTC⁽²³⁹⁾, contrariando a aceitação convicta dos intervencionistas que os sistemas de proteção são benéficos durante a realização de SC, apesar de existir pouca evidência de nível 1 que a fundamente^(196, 240). No artigo publicado por Macdonald *et al.*⁽¹⁹⁶⁾, com 30 pacientes, comparando pacientes tratados com SC com e sem utilização de DPEC, houve significativamente mais MES no DTC nos pacientes com DPEC do que naqueles que não utilizaram DPEC, com significância estatística ($p < 0,001$). Na RM-PD, realizada houve 7/24 (29%) e 4/22 (18%) novas lesões nos pacientes com DPEC comparados aos pacientes não protegidos, com $p = 0,4$, não significativa. Os autores concluíram que SC com utilização de filtros como DPEC está associado ao incremento de detecção de MES pelo DTC, e a um aumento não significativo de novas lesões cerebrais pela RM-PD, não ficando clara a importância clínica desse achado já que a maioria desses pacientes permaneceram assintomáticos.

As complicações neurológicas durante o procedimento de SC são devidas, principalmente, à embolização de material friável de ateroma da artéria aorta ou da própria lesão carotídea que sofreu intervenção^(190, 191). A

introdução dos DPEC, que se propõem eliminar os fragmentos ateromatosos da circulação, tiveram um impacto significativo na segurança dos SC. A experiência do grupo de Roubin⁽²⁴¹⁾ de 1.358 procedimentos de SC relatados num registro prospectivo, com DPEC ($n = 538$) *versus* sem ($n = 775$) proteção embólica, os que utilizaram proteção cerebral estiveram associados à menores taxas de qualquer AVE em 30 dias (1,9% *versus* 5,8%, respectivamente, $p = 0,0003$) e AVE ou morte (2,4% *versus* 6,5%, respectivamente, $p = 0,001$). A utilização de proteção embólica foi o mais forte preditor na análise multivariada de diminuição de AVE durante o SC. O impacto do uso desses dispositivos foi mais evidente em pacientes > 80 anos de idade. No registro alemão (Arbeitsgemeinschaft Europea Leitende Kardiologische Krankenhausärzte - ALKK, $n = 1.483$)⁽²⁴²⁾ a utilização de DPEC em 668 pacientes comparados à não utilização de DPEC em 815 pacientes mostrou diminuição de AVE hospitalar a favor da proteção cerebral (1,7% *versus* 4,1%, $P = 0,007$) e acidente vascular cerebral ou morte (2,1% *versus* 4,9%, $P = 0,004$). Uma metanálise de estudos anteriores relatou achados semelhantes⁽²⁴³⁾. Outros autores apresentaram resultados favoráveis à utilização de dispositivos de proteção cerebral, como no estudo sistemático realizado por Garg N *et al.*⁽²⁴⁴⁾ que analisaram a utilização de proteção cerebral durante o SC em 23.461 pacientes, dos quais 12.263 utilizaram proteção e 11.198 sem proteção. Os autores concluíram que o risco relativo para AVE foi 0,62 (95% IC 0,54 – 0,72) em favor da proteção cerebral com benefício significativo tanto nos pacientes sintomáticos como assintomáticos. A utilização de proteção cerebral diminuiu o risco de AVE ao

realizar SC. Os DPEC protegem o cérebro de dano permanente causado por grandes êmbolos, e os microêmbolos constituem um ônus aceito pela comunidade médica ao optar por intervenção em pacientes de alto risco cirúrgico⁽¹⁹⁹⁾.

As microembolizações encontradas podem ser explicadas porque existe um risco inerente dos procedimentos percutâneos, diagnósticos ou terapêuticos de provocar embolia cerebral com diferentes graus de gravidade. A RM-PD permitiu detectar esses eventos isquêmicos silenciosos nos procedimentos percutâneos e cirúrgicos que incluem angiografia cerebral^(245, 246), implante de SC^(247, 248) endarterectomia carotídea^(247, 249, 250), neurointervensões^(251, 252), cinecoronariografia^(253, 254) e cirurgia de revascularização do miocárdio e/ou de plastia/troca valvar^(255, 256) e implante de valvula aórtica percutânea⁽²⁵⁷⁾

O mecanismo fisiopatológico do dano ao tecido cerebral após os procedimentos diagnósticos é ainda desconhecido e as principais causas podem ser embolia gasosa ou tromboembólica⁽²⁵¹⁾. As microbolhas são geradas pelo meio de contraste nas cavidades tubulares dos instrumentos e catéteres utilizados, quando há necessidade de realizar uma injeção a pressão, e são conhecidas como bolhas de cavitação. Existe uma correlação entre as lesões detectadas pela RM-PD com procedimentos difíceis, de duração prolongada e que utilizaram maior quantidade de contraste⁽²⁵²⁾.

Em nosso trabalho a grande maioria das lesões encontradas pela RM-PD foram ipsilaterais nos dois grupos, 395/424 (93%) para o grupo Angioguard[®] e 145/167 (87%) para o grupo Mo.Ma. O aparecimento de

lesões ipsilateral pode ser atribuído ao desprendimento de partículas da placa carotídea durante o implante do *stent*. Segundo Stojanov *et al.*⁽²⁵⁸⁾ o SC acarreta um risco inerente de embolização distal; eles estudaram um grupo de 50 pacientes com utilização de filtro distal como DPEC durante SC divididos segundo o tipo de placa, em fibrolipídicas e fibrocalcificadas. Encontraram 14,89% de novas lesões pela RM-PD, das quais 8,51% no território ipsilateral, e os pacientes com placas fibrolipídicas tiveram significativamente maior número de novas lesões se comparados aos pacientes com placas fibrocalcificadas com $p = 0,041$. A maioria das lesões não teve repercussão clínica, não foi encontrada relação significativa entre as novas lesões e fatores relacionados ao SC como tipo de filtro e *stent* utilizado, ou pré-dilatação e pós-dilatação.

Em nosso estudo as lesões encontradas em território arterial contralateral foram 11 (36,7%) para Angioguard® e 8 (26,7%) para Mo.Ma, sem diferença estatística entre os grupos com $p = 0,405$. Nossos achados diferem do estudo PROFI que encontrou menor proporção de lesões contralaterais no grupo Mo.Ma (6,5%) se comparados ao FiterWire (29,0%) com $p = 0,047$. A fonte das lesões contralaterais e o mecanismo fisiopatogênico subjacente encontram evidência indireta no estudo de Barbato *et al.*⁽²⁵⁹⁾, no qual a ocorrência de microêmbolos cerebrais durante SC não foi evitada com a utilização de filtro distal, e em um quinto dos casos, a embolização ocorreu no hemisfério contralateral⁽²⁵⁹⁾. Encontrou-se uma relação entre idade avançada, aumento da quantidade de cálcio no arco aórtico e presença de arco aórtico tipo II⁽²⁶⁰⁾. Esses achados levaram

Bazan *et al.*⁽²⁶⁰⁾ a sugerirem que o arco aórtico calcificado de tipo II poderia ser um marcador de aumento de embolia potencial durante a manipulação de cateteres durante SC, principalmente em pacientes idosos maiores de 75 anos. Estudos prévios mostraram que tanto a anatomia do arco como a presença de tortuosidades da carótida proximal à lesão aumentam significativamente o risco de falha técnica e complicações neurológicas durante o SC⁽²⁶¹⁾. Com base na literatura, é razoável acreditar que lesões complicadas (ulceradas, com protrusão ou trombos móveis) do arco aórtico podem ser uma fonte importante de embolização cerebral relacionada ao SC. Artérias carótidas mais tortuosas e placas complicadas maiores de 5 mm com fragmentos móveis estavam associadas com maior número e volume de lesões isquêmicas cerebrais⁽²⁶²⁾. Essa associação foi observada pelo aparecimento de novas lesões no hemisfério contralateral à carótida tratada ou no território de circulação posterior.

Alguns autores sugerem que os eventos embólicos podem ocorrer em qualquer momento, tanto durante como após o implante do SC⁽²⁶³⁾. A patogênese desse fenômeno de embolização tardia poderia ter uma explicação nos fragmentos ateroscleróticos que são parcialmente deslocados da placa do arco aórtico durante o procedimento, com manipulação de instrumental utilizado, e tardiamente se soltem e migrem para o cérebro. Também existe a possibilidade de protrusão de placa carotídea através da trama do SC e posteriormente se solte, migrando para o cérebro, ou para as colaterais como a artéria oftálmica, desde a própria carótida interna ou externa, provocando um infarto retiniano^(264, 265).

5.3 Considerações sobre a ressonância magnética

A ressonância magnética do cérebro, ponderada em difusão, é considerado o método substitutivo de eventos neurológicos clínicos para avaliar novas modalidades de tratamento no território carotídeo. Os microêmbolos (< 1 mm) sejam eles partículas sólidas ou gaseosas são detectados como imagens hiperintensas, lesões esbranquiçadas no cérebro na RM-PD, e essas imagens constituem marcadores de dano neurológico por eventos embólicos subclínicos.

Nos pacientes deste estudo foi realizada na RM-PD uma varredura de 3.0 Tesla que é mais sensível para detectar novas lesões isquêmicas cerebrais que as de 1.5 Tesla. Num estudo Bonati *et al*⁽²²²⁾ mostrou que foram detectadas proporcionalmente mais lesões cerebrais nos pacientes com ressonador de 3.0 Tesla em 44% (29/66 pacientes) do que com ressonador de 1.5 Tesla em 31% (51/165 pacientes)⁽²²²⁾. Esses aparelhos de 3 Tesla são, em média, 15 – 20% mais sensíveis que os de 1.5 Tesla. Embora o estudo PROFI⁽²³⁰⁾, que utilizou uma varredura de 1.5 Tesla na RM-PD, em teoria menos sensível, os autores relataram proporcionalmente mais lesões no grupo que utilizou filtro 87,1% do que as encontradas em nosso estudo no grupo Angioguard[®], que ocorreu em 63,3% dos pacientes.

Em nosso estudo foi observada pelo menos uma lesão na RM-PD em 39 (65%) de todos os pacientes do estudo, a maioria silenciosa clinicamente. Entender o impacto clínico de microlesões cerebrais pós SC é uma tarefa complexa porque, segundo Palombo⁽²⁶⁶⁾, muitas dessas lesões

desaparecem entre o primeiro e o segundo mês na RM-PD com taxa de reversibilidade entre 39% e 60%. Outro estudo de seguimento clínico de lesões isquêmicas pós SC através RM-PD de Hauth⁽²⁶⁷⁾ encontrou 64 novas lesões pela RM-PD e somente 2 pela RM em T2. No exame controle realizado seis meses após somente as imagens presentes em T2 foram visualizadas, as 62 lesões restantes não foram visualizadas mostrando que a maioria das lesões é potencialmente reversível e sem lesão neurológica maior.

Enquanto alguns autores não encontraram associação entre novas lesões cerebrais^(268, 269) e sintomas neurológicos, Gossetti *et al.*⁽²⁷⁰⁾ encontraram 30% de declínio cognitiva em pacientes com estenose carotídea submetidos a SC. Avaliar cognição após revascularização carotídea apresenta dificuldades e fatores de confusão, como nível de escolaridade e capacidade para aprender entre diferentes indivíduos, tipos de testes psicométricos aplicados e estabelecimento de grupos controle. Para aumentar o grau de incertezas, pacientes com Alzheimer que apresentam estenose carotídea desenvolvem um dano mais acelerado se comparados aos que não apresentam estenose carotídea, mostrando como somente a aterosclerose no território vascular cerebral constitui um fator de progressão do declínio cognitivo⁽²⁷¹⁾. As microembolias, durante a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), EC e SC, estão relacionadas ao deterioro cognitivo⁽²⁷⁰⁾ segundo esses autores. Entretanto, múltiplos fatores como idade, hipertensão e diabetes, afetam a circulação microvascular

cerebral e podem aumentar a vulnerabilidade do cérebro e a injúria isquêmica dos microêmbolos gerados durante o implante do SC.

5.4 Considerações sobre os *stents*

Neste estudo randomizado foi utilizado somente um *stent* de células abertas, porém, com área livre de 5,8 mm², o *stent* Precise[®] PRO RX[®] da Cordis, que o transforma num *stent* intermediário já que hoje existem áreas livres das celas maiores, de até 11,5 mm². O *stent* constitui um dispositivo muito importante no tratamento da estenose carotídea, e o desenho dos mesmos é um dos fatores a ser considerado na evolução deste tratamento. Vários tipos de *stents* carotídeos dedicados que apresentam propriedades mecânicas específicas aproveitam características únicas deste dispositivo que pode ser aperfeiçoado, tornando o *stent* apropriado para diferentes tipos de lesões, características anatômica, conformação da placa, dependendo dos novos materiais e dos desenhos utilizados⁽²⁷²⁾.

O importante é determinar quais são as propriedades físicas, mecânicas e funcionais que devem ser consideradas para escolher um *stent*:

- Força radial / encurtamento: a pressão exercida para fora que permite ao *stent* manter seu diâmetro nominal (de fábrica)
- Suporte do *stent* (*scaffolding*): suporte que o *stent* exerce sobre a parede do vaso e da placa tratada.
- Cobertura da placa: razão entre a estrutura de metal do *stent* / área da placa coberta

- Adaptabilidade anatômica ao vaso: capacidade do *stent* se acomodar à anatomia peculiar da bifurcação carotídea
- Conformabilidade: capacidade do *stent* se adaptar as tortuosidades do vaso após liberação.
- Encurtamento: diferença do comprimento do *stent* antes e após implante.
- Preservação do ramo: capacidade das celas do *stent* permitir uma adequada perfusão do ramo incluído na malha do *stent*, ao tratar uma lesão de uma artéria maior, sem causar isquemia.
- Visibilidade: que o *stent* seja radiopaco para facilitar sua visualização durante o posicionamento e liberação; o grau de visibilidade depende da liga metálica utilizada para fabricar o *stent*.

Os parâmetros mais importantes, dos mencionados acima, são conformabilidade, suporte do *stent* e cobertura da lesão⁽²⁷²⁾.

O *stent* em território carotídeo, após a retirada dos sistemas de proteção cerebral, constitui um elemento único na linha de defesa de complicações tromboembólicas sobre a recém-remodelada placa, pois dependendo de seu desempenho, pode influenciar os resultados imediatos e tardios. Provavelmente, por esta razão, o desenho do *stent* (de células abertas ou fechadas) parece ser um fator determinante desde 2006, quando realizaram um estudo retrospectivo tentando identificar parâmetros que influenciaram negativamente a realização de SC e que pudessem ser melhorados aumentando sua segurança⁽²⁷³⁾.

Os *stents* de células fechadas apresentam maior número de junções entre as hastes e menor espaço livre das celas, o que os torna mais rígidos e menos flexíveis. Entretanto, a cobertura da placa é maior com área das celas pequenas o que permite menos protrusão de placa entre as hastes, aportando estabilização adicional às partículas que ficam esmagadas por trás das hastes de metal, aumentando a segurança do procedimento no que respeita a estabilização de placa.

Os *stents* de células abertas apresentam menos junções entre as hastes, o que permite maior flexibilidade da malha do *stent* e maior conformabilidade em vasos tortuosos, ao contrário a área de cobertura da placa é menor, possibilitando maior protrusão de placa através das células do *stent*. Bosiers *et al*⁽¹⁷⁵⁾ informa eventos adversos (AIT, AVE e óbito) mais frequentes em pacientes tratados com *stent* de células abertas num estudo retrospectivo com 3.179 pacientes. Os autores relacionaram este aumento de eventos diretamente ao tamanho da área livre das células entre as hastes do *stent*, a incidência de eventos foi de 1,2% com área das células < de 2,5 mm² e 3,4% com área > 7,5mm² e esta diferença foi mais acentuada nos pacientes sintomáticos. Os autores recomedaram a utilização de *stents* de células fechadas, preferencialmente após este estudo⁽¹⁷⁵⁾.

Outra grande série retrospectiva, entretanto, não confirma os resultados de Bosiers. Schillinger *et al*⁽²⁷⁴⁾ investigaram o efeito da área livre das células e compararam *stent* de células abertas e fechadas em 1.684 pacientes, dos quais 60% eram sintomáticos, em 10 centros

européus. Os autores encontraram uma incidência de AIT, AVE e óbito de 6,1% para *stent* de células fechadas e 4,1% para *stents* de células abertas ($p = 0,077$) indicando uma tendência marginal favorável aos *stent* de células abertas mas sem significância estatística. Nos pacientes assintomáticos esta diferença foi significativa com $p < 0,014$ favorável aos *stents* de células abertas. Estes achados controversos indicam que outros fatores, além de somente o desenho do *stent*, podem incidir nos resultados do implante do *stent* carotídeo.

Numa análise secundária do estudo SPACE⁽²⁷⁵⁾ foram analisados 436 pacientes tratados com *stent* de células abertas (Acculink Abbotvascular, Abbott Park, IL, USA) e (Precise[®] PRO RX[®] carotid stent Cordis, Waterloo, Belgium) e 127 pacientes com *stent* de células fechadas (Carotid Wallstent[®] Boston Scientific, Mountain View, CA, USA). Os autores encontraram uma diferença entre os resultados dependendo do desenho dos *stents* a favor dos *stents* de células fechadas nos desfechos de até 30 dias do implante. Os eventos foram menores nos pacientes tratados com *stent* de células fechadas e mais evidente em pacientes tratados sem proteção cerebral, apontando que o desenho do *stent* poderia oferecer algum grau de proteção *per se*⁽²⁷⁵⁾.

Num trabalho⁽²⁷⁶⁾ comparando o potencial embólico dos *stents* de células abertas e fechadas durante a realização de angioplastia com implante de *stent* carotídeo foi observado que não houve diferença significativa ($p = 0,296$) na quantidade de partículas capturadas com os sistemas de proteção cerebral, entretanto, nos pacientes que foi utilizado

stent de células abertas o tamanho médio das partículas capturadas pelos SPEC foi maior se comparadas ao tamanho médio das partículas capturadas nos pacientes que utilizaram *stent* de células fechadas⁽²⁷⁶⁾. A controversa continua com relação ao tipo de *stent* a ser utilizado e ainda não existe um consenso, exceto o bom senso na seleção de pacientes e material para cada caso em particular. Nos pacientes que apresentam lesões em artérias retas, com potencial de embolização, os *stents* de células fechadas seriam mais adequadas, em quanto que em artérias tortuosas com acotovelamento (*kinking*) e mais calcificadas podem ter melhores resultados os *stents* de células abertas que são mais flexíveis.

5.5 Considerações com relação à pacientes sintomáticos e assintomáticos

Em nosso estudo o número de pacientes sintomáticos (com AVE menor ou AIT nos 180 dias precedentes ao SC) foram 6 (20%) no grupo Angioguard[®] e 9(30%) no grupo Mo.Ma. Não houve diferença significativa entre os achados dos pacientes sintomáticos e assintomáticos com relação a novos focos isquêmicos na RM-PD. Com relação a quantidade de partículas encontradas nos pacientes sintomáticos e assintomáticos na RM-PD pós-procedimento, o resultado é semelhante ao do grupo total, ou seja, a quantidade de lesões por paciente é, em média, maior no grupo Angioguard[®] independentemente dos sintomas com significância estatística.

A maioria dos pacientes tratados foram assintomáticos, com lesões obstrutivas importantes, igual ou acima de 80%.

Embora o tratamento invasivo dos pacientes assintomáticos gere controversas, encontramos evidências de seu benefício em trabalhos randomizados como os estudos ACAS⁽¹⁶⁷⁾ e ACST⁽¹⁶²⁾, em pacientes assintomáticos comparando cirurgia ao tratamento clínico que mostraram redução de AVE ipsilateral com o tratamento cirúrgico, se comparado ao tratamento médico. Os resultados do estudo SAPHIRE⁽²¹⁰⁾ também mostraram uma redução de óbito, IAM, e AVE nos pacientes assintomáticos no braço do *stent* em pacientes de alto risco cirúrgico.

O mais importante estudo comparando duas modalidades de tratamento de revascularização carotídea: EC vs SC com proteção cerebral em pacientes sintomáticos e assintomáticos foi o estudo CREST⁽²²³⁾. Os resultados mostraram que não houve diferenças com relação à morte, AVE e / ou IAM nos pacientes sintomáticos e assintomáticos, entre os dois tratamentos invasivos⁽²⁷⁷⁾. Nesse estudo os pacientes sintomáticos no grupo de EC tiveram taxas de óbito e AVE menores que os do grupo de SC.

Por outro lado a melhora do tratamento médico segundo Yeh RW⁽²⁷⁸⁾, está associada a uma redução na incidência de eventos cardiovasculares e diminuição na frequência de AVE. O tratamento médico otimizado mostrou que estatinas, antagonistas do sistema renina-angiotensina e antiagregantes plaquetários, estudados individualmente, apresentaram uma redução na taxa global de AVE em pacientes de alto risco. A sua utilização conjunta ainda

não foi testada em pacientes com estenose carotídea importante⁽¹⁴¹⁾. As medidas de prevenção evitam o desenvolvimento de novas placas ou as estabilizam quando já se desenvolveram. Resaltando que nos últimos 50 anos houve uma diminuição na incidência de AVE⁽²⁷⁹⁾, e da mortalidade porem não tão acentuada desta última. Esta queda provavelmente foi devida ao melhor controle dos fatores de risco. No Brasil os índices de AVE e mortalidade cardiovascular também sofreram queda segundo relata a investigadora Garritano CR⁽²⁸⁰⁾, num estudo realizado entre 2000 e 2009. Os dados populacionais foram obtidos no banco de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e os óbitos, por meio do Sistema de Informações sobre Mortalidade da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saude. Houve uma tendência de queda na taxa de mortalidade em todas as faixas etárias e em ambos os sexos. A redução da taxa de mortalidade bruta foi mais acentuada no sexo masculino. Os pesquisadores Mansur e Favarato realizaram um trabalho semelhante mas na região metropolitana de São Paulo com idêntico resultado. Eles se propuseram atualizar as tendências da mortalidade das DCV no Brasil e na região metropolitana de São Paulo (RMSP) de 1990 a 2009. Observaram uma progressiva redução na mortalidade por DCV e Doença Cerebrovascular no Brasil e na RMSP. Apesar dessa redução, as taxas de mortalidade por essas doenças ainda são elevadas⁽²⁸¹⁾.

Novos estudos estão em andamento como *ACT-1* estudo de não inferioridade de SC com relação a cirurgia que randomizou 1700 pacientes; o ACST – 2 multicêntrico prospectivo de pacientes assintomáticos de baixo

risco que incluiu mais de 1000 pacientes num estudo projetado para 5.000 entre SC e EC, o estudo TACIT prospectivo multicêntrico com três braços na Europa e Estados Unidos⁽²⁸²⁾, o SPACE-2⁽²⁸³⁾ que estuda revascularização (SC ou EC) *versus* tratamento clínico em Alemanha, e o estudo CREST-2⁽²⁸⁴⁾ ainda não finalizados. Esses estudos tentaram responder se toda a evolução tecnológica e logística nos procedimentos de revascularização em pacientes assintomáticos supera em resultados os encontrados no tratamento clínico de excelência. Devemos aguardar a finalização desses estudos para termos mais subsídio ao indicar revascularização carotídea em pacientes assintomáticos.

5.6 Considerações com relação aos eventos encontrados

Em comparação com outros estudos^(238, 285) tivemos poucas complicações maiores. Os desfechos importantes, como morte e AVE maior, não aconteceram na evolução de até pelo menos um ano de seguimento. Os eventos observados foram 3 (5%): durante o procedimento um paciente (1,66%) apresentou um AVE menor no grupo Angioguard[®], um paciente (1,66%) apresentou uma síndrome de hiperperfusão horas após o procedimento no grupo Mo.Ma e um paciente teve infarto retiniano (1,66%) ao terceiro dia após a alta hospitalar no grupo Angioguard[®].

No paciente que teve o AVE menor, a angiografia revelou uma lesão longa, calcificada, com estenose de 90%, e tortuosidade moderada após a lesão. Foi utilizado o DPEC Angioguard[®], que apresenta um perfil de

cruzamento de 3,9F e, provavelmente, a passagem do filtro através dessa lesão complexa provocou o evento neurológico durante o procedimento. Nesse paciente a RM-PD pós-procedimento mostrou múltiplas lesões corticais e subcorticais ipsilaterais, que na RM-PD realizada tardiamente (1,3 anos) mostrou uma regressão total dos achados encontrados na fase aguda. De acordo ao registro CAPTURE⁽²¹⁵⁾ dos pacientes que apresentam AVE como complicação ao ser tratados com SC, 22% ocorre durante o procedimento, 58% dos AVE acontecem antes da alta hospitalar e 20% tardiamente após a alta hospitalar.

O paciente com a síndrome de hiperperfusão cerebral (SHC) durante o procedimento apresentava uma lesão estenosante muito importante, doença carotídea contralateral tratada previamente com *stent*, ademais de hipertensão de difícil controle. A SHC é um acontecimento raro, ocorre entre 1 a 7%⁽²⁸⁶⁾ dos pacientes após revascularização carotídea e está associada a grande morbidade. Foi descrita originalmente para cirurgia de endarterectomia^(286, 287), e hoje é também observada no implante de SC. Representa um espectro de sintomas clínicos, que vão de cefaleia unilateral, crise hipertensiva, déficit neurológico focal, convulsão, à hemorragia cerebral na forma mais grave⁽²⁸⁸⁾, porém, o mecanismo que leva à síndrome é desconhecido, contudo parece estar relacionado ao aumento regional de fluxo sanguíneo secundário à perda de regulação neurovascular⁽²⁸⁹⁾. A hipoperfusão cerebral crônica resulta em dilatação máxima das arteríolas cerebrais com subsequente perda da capacidade de constrição quando a pressão de perfusão normal é reestabelecida. Quando a síndrome é

reconhecida e tratada precocemente, o prognóstico é bom, e se contrariamente o paciente não é tratado, pode levar à morte em até 50% dos casos⁽²⁹⁰⁾. Ogasawara *et al.*⁽²⁹¹⁾ analisaram 4.494 pacientes que foram tratados com EC ou SC e encontrou 61 (1,4%) que desenvolveram síndrome de hiperperfusão cerebral, dos quais 27 (0,6%) evoluíram com hemorragia intracraniana. Também observaram que o início dos sintomas da SHC ocorreu tardiamente, em média no sexto dia pós endarterectomia, já nos pacientes tratados com SC os sintomas iniciaram nas primeiras 12 horas. O mesmo autor em outro artigo mostrou como a SHC, mesmo sem hemorragia, poderia causar piora da função cognitiva⁽²⁹²⁾. Esta síndrome não tem relação de causalidade com o DPEC utilizado é independente do tipo de sistema de proteção.

O infarto retiniano tardio, no terceiro dia, no grupo Angioguard[®], foi provocado pela provável oclusão embólica de um ramo da artéria oftálmica⁽¹⁸⁸⁾, desde que o paciente apresentou hemianopsia altitudinal superior ipsilateral quando foi realizada a campimetria. Entre as causas dessa complicação do procedimento percutâneo, a protrusão de placa entre as hastes do *stent* ou a partir da aorta, o arco aórtico pode ser a fonte dos microêmbolos que migraram desde a carótida externa, através de anastomoses, para a artéria oftálmica, ou desde a carótida interna tratada para a artéria oftálmica. O material embólico pode estar constituído por trombo fibrino-plaquetário, placas de colesterol e fragmentos pequenos de cálcio⁽¹⁸⁹⁾.

Outra explicação para eventos tardios em pacientes com dupla antiagregação plaquetária, como em nosso estudo (ácido acetilsalicílico e clopidogrel), poderia ser a resistência ao clopidogrel ou pacientes não respondedores ao fármaco. Segundo as diretrizes americanas^(293, 294), alguns pacientes, mesmo nesse regime terapêutico, desenvolvem eventos isquêmicos recorrentes. A resposta antiagregante do clopidogrel varia muito entre os pacientes. Pacientes catalogados como não respondedores ou resistentes ao clopidogrel são os que apresentam atenuação da atividade plaquetária, ou persistência da atividade dos receptores P2Y12, apesar de adequado regime de antiagregação^(295, 296). Um dos mecanismos seria o polimorfismo genético. Como o clopidogrel é uma pró-droga necessária da enzima P450 para formar seu metabolito ativo, o gene que codifica essa enzima apresentaria polimorfismo⁽²⁹⁷⁾. Outras formas de resistência seriam a interação medicamentosa com os inibidores da bomba de prótons por inibição competitiva da enzima CYP2C19, em especial, o omeprazol. Não foi encontrada uma associação entre o uso de pantoprazol ou esomeprazol com resposta reduzida ao clopidogrel.

Outros fármacos, como as estatinas, teriam uma via comum através da enzima CYP3A4, porém novos estudos mostraram segurança na sua utilização concomitante ao clopidogrel^(298, 299). Está indicada a utilização de exames de agregação plaquetária para individualizar o regime de antiagregação que se deve empregar dependendo da reatividade plaquetária dos pacientes. Os antiagregantes podem ser utilizados em doses maiores,

com precaução, dado o maior risco de sangramento nesses casos. Também está indicado utilizar outros fármacos, como a ticlopidina.

5.7 Considerações com relação aos objetivos principais do estudo

Foi encontrada uma alta prevalência de novas lesões em ambos os grupos, 63,3% no grupo Angioguard® *versus* 66,7% no grupo Mo.Ma, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Esses resultados diferem parcialmente dos publicados no estudo PROFÍ⁽²³⁰⁾ que encontraram uma significativa redução na incidência de novas lesões cerebrais isquêmicas nas imagens de RM-PD dos pacientes que utilizaram balão de oclusão proximal (45,2% *versus* 87,1% $p = 0,001$) se comparados ao filtro distal. Em nosso estudo, ao analisar o número de novas lesões isquêmicas cerebrais por pacientes detectadas pela RM-PD, totalizaram 591 novas lesões, 424 (72%) no grupo Angioguard®, *versus* 167 (28%) no grupo Mo.Ma, com diferença estatisticamente significativa com $p = < 0,0001$. O número de lesões por paciente variou entre mediana interquartil de 10 (3 - 42) para o grupo Angioguard®, e 6 (2 - 8) para o grupo Mo.Ma, com $p = 0,001$. Dos nove pacientes que tinham mais de 20 lesões, sete pertenciam ao grupo Angioguard®. Se o número de lesões por paciente é equivalente à carga embólica, nossos achados são semelhantes aos encontrados no estudo PROFÍ²⁵⁷ que encontrou $3,6 \pm 3,2$ no grupo Angioguard®, *versus* $1,0 \pm 1,4$ no grupo Mo.Ma com $p = 0,0001$, com mediana de 0 (0 - 4) *versus* 2 (0 - 13) $p = 0,0001$.

Ao analisar um subgrupo de 25 (41,6%) pacientes da amostra, com idade igual ou maior a 70 anos que 91,3% das lesões isquêmicas cerebrais na RM-PD encontradas pertenciam aos pacientes do grupo Angioguard® *versus* 8,7% do grupo Mo.Ma, semelhantes aos encontrados por Hopkins *et al.*³²² que relataram um pior desempenho com DPEC filtro nos pacientes acima de 75 anos com uma razão de chance (OR *odds ratio*) de 2,38.

No nosso estudo foi encontrado um número expressivo de 20 (66,6%) pacientes com novas lesões no grupo Mo.Ma, maior que o encontrado no estudo PROFÍ (45,2%). Embora o dispositivo proximal permitiu a passagem de micropartículas, a quantidade que impactou o cérebro foi em número expressivamente menor que no Angioguard®.

Com relação às lesões contralaterais, no território vascular não tratado, foram encontrados novos infartos contralaterais em 26/60 (43,3%) pacientes com equilíbrio entre os grupos pacientes (14 do grupo Angioguard® *versus* 12 do grupo Mo.Ma) sem diferença significativa. Esses achados estão de acordo com os encontrados por Park K-Y *et al.*⁽³⁰⁰⁾ que encontraram uma prevalência de 37/72 (51%) de novas lesões em territórios arteriais não tratados ou contralaterais. No estudo PROFÍ⁽²³⁰⁾ tiveram lesões contralaterais, (29%) com filtro e menor (6,5%) com balão de oclusão proximal. A fisiopatologia das lesões em território não tratado é a mesma das lesões observadas em angiografia diagnóstica e terapêuticas, pelo manuseio de cateteres e fios-guias, e as partículas que produzem essas lesões não podem ser evitadas pelos sistemas de proteção cerebral proximal ou distal

desde acontecem antes dos sistemas de proteção estarem efetivamente funcionando⁽²⁵²⁾.

5.8 Limitações

A experiência do grupo médico na utilização do dispositivo de proteção proximal Mo.Ma era pequena no início da randomização limitada à realização de 13 procedimentos. Muito diferente da familiaridade com a utilização do dispositivo de proteção distal Angioguard[®] que era utilizado rotineiramente pelos médicos do grupo endovascular do IDPC.

O único *stent* utilizado foi o PRECISE que é de células abertas, porém com área intermediária de 5,89 mm² entre as hastes. Teoricamente, o *stent* de células fechadas reduz a embolização distal em pacientes com alto risco embólico⁽³⁰¹⁾, estudos posteriores de Timaran *et al.*⁽³⁰²⁾ mostraram que a embolização cerebral foi similar entre os *stents* de células aberta e fechadas, detectadas por DTC e RM-PD.

5.9 Considerações finais

A embolização e a microembolização pode ocorrer em todas as intervenções percutâneas e adquire maior significância no território neurovascular. Lesões carotídeas contém placas ulceradas friáveis com material trombótico que pode causar embolização cerebral durante a cirurgia de endarterectomia e implante de *stent*⁽³⁰³⁾. Os microêmbolos apresentam

diferentes tamanhos desde $< 20 \mu$ até 200μ ⁽¹⁸⁵⁾. As macromoléculas ($> 200 \mu$) geralmente estão associadas a algum dano cerebral e provocam eventos clínicos, entretanto, o efeito da microembolização sem manifestação clínica evidente não é bem conhecido podendo provocar mudanças nas funções neurocognitivas⁽³⁰³⁾.

A escolha de um dispositivo de proteção cerebral depende de diversos fatores que incluem sintomas, anatomia vascular e características da placa aterosclerótica carotídea. Novos filtros de proteção cerebral, como o FiberNet utilizado no estudo EPIC⁽³⁰⁴⁾, permitem captar partículas de até 40μ com perfil de cruzamento de 1,7F. Nesse estudo de 237 pacientes a taxa de eventos maiores foi de 3% em 30 dias. O estudo ARMOUR⁽²⁰³⁾ com DPEC Mo.Ma apresentou uma taxa de eventos de 2,7% mostrando que existem perspectivas de diminuir as complicações embólicas durante o procedimento de implante de *stent* carotídeo com utilização de tecnologia e técnicas apropriadas para anatomia vascular da artéria carótida interna, características da placa obstrutiva e sintomatologia do paciente associado à experiência do intervencionista.

As diretrizes americanas aprovaram o uso de *stent* carotídeo com proteção cerebral para pacientes de alto risco cirúrgico⁽³⁰⁵⁾ em 2007 que foi estendida para pacientes com risco normal no consenso de 2011⁽¹³⁹⁾ após os resultados do estudo CREST.

Conclusões

Os resultados deste estudo permitem as seguintes conclusões:

1. Foram observadas novas lesões isquêmicas cerebrais em proporção semelhante entre os pacientes do grupo Angioguard® 63,3% e os do grupo Mo.Ma 66,7% através de RM-PD sem diferença estatística significativa entre os grupos.
2. Houve significativamente menos lesões por paciente no grupo Mo.Ma se comparado ao grupo Angioguard® (196/20 pacientes *versus* 424/19 pacientes) respectivamente com $p < 0,001$.
3. A maioria das novas lesões isquêmicas cerebrais eram pequenas $< 0,5$ mm, e em proporção semelhante entre os grupos. (93,4% Angioguard® vs 92,7% Mo.Ma sem significância estatística, $p = 0,950$).
4. A localização das novas lesões isquêmicas cerebrais com relação à distribuição vascular foi predominantemente ipsilateral nos dois grupos sem significância estatística com $p = 0,598$.
5. A localização das novas lesões isquêmicas cerebrais com relação à localização anatômica foi predominantemente cortical e subcortical nos dois grupos sem significância estatística com $p = 0,354$.
6. Não foram observados eventos clínicos maiores, como óbito e AVE maior peri-operatório, na fase hospitalar, até trinta dias e no seguimento de pelo menos um ano.
7. Na avaliação de eventos clínicos menores foi observado um AVE menor durante o procedimento no grupo Angioguard®; na fase

hospitalar ocorreu uma síndrome de hiperperfusão no grupo Mo.Ma e um infarto retiniano após alta no grupo Angioguard®.

Anexos

ANEXO A Formulário de consentimento do paciente ou responsável

<p>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo Fone: 5085-6000</p>
---	--	---

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome: Sexo:

RG: CPF: Data Nascimento: Idade:

Endereço: nº: Bairro: Cidade:

CEP: Telefone 1 (.....) / Telefone 2 (.....)

Telefone 3 (.....) / Telefone 4 (.....)

Responsável: Parentesco:

RG: CPF: Data Nascimento: / / Idade:

DADOS SOBRE O ESTUDO

Título: COMPARAÇÃO DE DOIS SISTEMAS DE PROTEÇÃO CEREBRAL DIFERENTES, DURANTE IMPLANTE DE STENT CAROTÍDEO, AVALIANDO NOVOS FOCOS ISQUÊMICOS ATRAVÉS DAS SEQUÊNCIAS DE DIFUSÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.

INVESTIGADOR: Dr. Manuel Nicolas Cano - CRM: 54.546, Médico Cardiologista Intervencionista. Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e do Hospital do Coração – São Paulo.

Aprovado pela comissão de Ética e Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em Janeiro de 2008.

EXPLICAÇÕES AO PACIENTE

OBJETIVO

O senhor (a) participará de um estudo que visa avaliar, com exame de Ressonância Magnética, se existe alguma diferença no grau de proteção cerebral entre dois dispositivos utilizados durante o implante de stent carotídeo.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

O senhor (a) realizará 1 (uma) ressonância magnética antes e outra após a realização do implante de stent carotídeo com utilização de um dos sistemas de proteção cerebral.

Comparação de dois Sistemas de Proteção Cerebral Diferentes, durante Implante de Stent Carotídeo, Avaliando Novos Focos Isquêmicos Através das Sequências de Difusão por Ressonância Magnética (versão atualizada de 17/09/2008).

Página 1 de 3

continua

ANEXO A *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-8000

RISCOS E DESCONFORTOS

Os riscos e desconfortos são os pertinentes a qualquer exame não invasivo. O senhor (a) pode sentir somente um desconforto em relação ao "barulho" do aparelho utilizado para o exame.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Melhor detecção do número de êmbolos (partículas) que atravessem os sistemas de proteção cerebral por meio da realização de ressonância magnética anterior e posterior ao procedimento de implantação do STENT.

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS EXISTENTES

Caso o senhor (a) não deseje participar do estudo há outras alternativas de avaliação por imagem, das quais têm de ser discutidas com o seu médico especialista.

CONFIDENCIALIDADE

Sua identidade será mantida em sigilo em qualquer circunstância. O senhor (a) está autorizando para publicação em revistas, debates e aulas os resultados do seu estudo. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas, porém, seu nome não será revelado. Seu médico será informado dos resultados deste estudo.

NOVOS ACHADOS

O senhor (a) será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo e que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do mesmo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento, sem necessidade de explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que o senhor (a) receberá.

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

Os exames deste estudo serão fornecidos sem nenhum custo.

O senhor (a) não terá nenhum custo em relação ao transporte para a realização das ressonâncias magnéticas.

Em relação a qualquer possível dano direto ou indiretamente relacionado com o exame (realização de duas ressonâncias magnéticas), o **INVESTIGADOR** assume a responsabilidade total em quaisquer circunstâncias.

Em caso de dúvida relacionada qualquer tópico da pesquisa pode ser esclarecido, em forma direta com o próprio pesquisador ou seu auxiliar nos telefones: (11) 3885-3670 / 3885-1520 / 9947-8789 / 9627-7154.

Ao assinar este termo, o senhor (a) não abre mão de nenhum direito legal.

Caso apresente qualquer reação adversa durante o estudo diretamente ou indiretamente relacionado com o exame (realização de duas ressonâncias magnéticas), o Pesquisador Responsável, Dr. Manuel Nicolas Cano, assume total responsabilidade do tratamento destes eventos.

Comparação de dois Sistemas de Proteção Cerebral Diferentes, durante Implante de Stent Carotídeo, Avaliando Novos Focos Isquêmicos.
Através das Sequências de Difusão por Ressonância Magnética (versão atualizada de 17/09/2008).

Página 2 de 3

continua

ANEXO A *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador, Dr. Manuel Nicolas Cano, irá responder qualquer dúvida que o senhor (a) possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas quanto aos seus direitos como participante deste estudo, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, lhe fornecerá esclarecimentos solicitados no tel 5085-6040.

Uma cópia deste termo será entregue ao senhor (a).

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos, bem como os benefícios decorrentes. As alternativas terapêuticas deste estudo também foram esclarecidas.

Concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo.

_____	____/____/____	____:____h
Assinatura do Paciente	Data	Hora
_____	____/____/____	____:____h
Testemunha	Data	Hora
_____	____/____/____	____:____h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

Referências Bibliográficas

1. statistics. Ncfh. health data interactive file.
[internet]http://20520717593/hdi/ReportFolders/ReportFolders.aspx?IF_ActivePath_P,211981-2006. p. 21.
2. Gorelick PB. Distribution of atherosclerotic cerebrovascular lesions. Effects of age, race, and sex. *Stroke*. 1993 Dec;24(12 Suppl):I16-9; discussion I20-1.
3. Bonita R, Beaglehole R. Stroke prevention in poor countries: time for action. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2871-2.
4. de Padua Mansur A, de Fatima Marinho do Souza M, Favarato D, Avakian SD, Machado Cesar LA, Mendes Aldrigui J, et al. Stroke and ischemic heart disease mortality trends in Brazil from 1979 to 1996. *Neuroepidemiology*. 2003 May-Jun;22(3):179-83.
5. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):182-7.
6. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2103-7.
7. Lotufo PA, Bensenor IM. Stroke mortality in Sao Paulo (1997-2003): a description using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Dec;62(4):1008-11.
8. Smith SC, Jr., Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation*. 2004 Jun 29;109(25):3112-21.
9. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood

- pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997 Aug 21;337(8):516-22.
10. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):e46-e215.
 11. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci*. 2003 May;4(5):399-415.
 12. Back T, Hemmen T, Schuler OG. Lesion evolution in cerebral ischemia. *J Neurol*. 2004 Apr;251(4):388-97.
 13. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):541-53.
 14. Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP. The prognosis of hospital-referred transient ischaemic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Sep;54(9):793-802.
 15. Hankey GJ. Your questions answered STROKE. In: Livingstone C, editor. *Your questions answered STROKE limited 1st ed*; 2002. p. 26-36.
 16. Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):2050-9.
 17. Giroud M, Lemesle M, Quantin C, Vourch M, Becker F, Milan C, et al. A hospital-based and a population-based stroke registry yield different results: the experience in Dijon, France. *Neuroepidemiology*. 1997;16(1):15-21.
 18. Sitzer M, Muller W, Siebler M, Hort W, Kniemeyer HW, Jancke L, et al. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1995 Jul;26(7):1231-3.

19. Warlow C, Dennis M, Van Gjin J, al. e. Stroke: Pratical management. In: Blackwell, editor. What caused this transient or persting ischaemic event ? 2012/10/03 ed: 3^oed; 2008. p. 259-351.
20. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. Arch Neurol. 1989 Jul;46(7):727-43.
21. Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, Price TR, Dambrosia JM, Tuhim S, et al. Features on initial computed tomography scan of infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank. Stroke. 1992 Dec;23(12):1748-51.
22. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35-41.
23. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol. 2005 Nov;58(5):688-97.
24. Benveniste H, Hedlund LW, Johnson GA. Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. Stroke. 1992 May;23(5):746-54.
25. Mintorovitch J, Yang GY, Shimizu H, Kucharczyk J, Chan PH, Weinstein PR. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase activity. J Cereb Blood Flow Metab. 1994 Mar;14(2):332-6.

26. Grant PE, He J, Halpern EF, Wu O, Schaefer PW, Schwamm LH, et al. Frequency and clinical context of decreased apparent diffusion coefficient reversal in the human brain. *Radiology*. 2001 Oct;221(1):43-50.
27. Caplan LR, Mohr JP, Kistler JP, Koroshetz W. Should thrombolytic therapy be the first-line treatment for acute ischemic stroke? Thrombolysis--not a panacea for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1997 Oct 30;337(18):1309-10; discussion 13.
28. Tong DC, Adami A, Moseley ME, Marks MP. Relationship between apparent diffusion coefficient and subsequent hemorrhagic transformation following acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000 Oct;31(10):2378-84.
29. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000 May;31(5):1062-8.
30. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Bonanno E, Schwartz RS, et al. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA*. 2004 Oct 20;292(15):1845-52.
31. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1262-75.
32. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 Oct;112(10):1018-31.

33. Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJ, Schuurbiens JC, van der Wal AC, van der Steen AF, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Aug;2(8):401-7.
34. Barret K, Brooks H, Boitano S, al. e. Review of Medical Physiology. In: Graw-Hill M, editor. *Central of peripheral neurophysiology*. 23rd ed. New York: 23rd ed.; 2009. p. 167-272.
35. Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech*. 2005 Oct;38(10):1949-71.
36. McNally JS, Davis ME, Giddens DP, Saha A, Hwang J, Dikalov S, et al. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Dec;285(6):H2290-7.
37. Chen BP, Li YS, Zhao Y, Chen KD, Li S, Lao J, et al. DNA microarray analysis of gene expression in endothelial cells in response to 24-h shear stress. *Physiol Genomics*. 2001 Oct 10;7(1):55-63.
38. Gnasso A, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Motti C, Mattioli PL, et al. In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis. *Stroke*. 1997 May;28(5):993-8.
39. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):663-71.
40. Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade

- carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Stroke. 1994 Feb;25(2):304-8.
41. Lovett JK, Gallagher PJ, Hands LJ, Walton J, Rothwell PM. Histological correlates of carotid plaque surface morphology on lumen contrast imaging. Circulation. 2004 Oct 12;110(15):2190-7.
 42. de Weert TT, Cretier S, Groen HC, Homburg P, Cakir H, Wentzel JJ, et al. Atherosclerotic plaque surface morphology in the carotid bifurcation assessed with multidetector computed tomography angiography. Stroke. 2009 Apr;40(4):1334-40.
 43. Homburg PJ, Rozie S, van Gils MJ, van den Bouwhuisen QJ, Niessen WJ, Dippel DW, et al. Association between carotid artery plaque ulceration and plaque composition evaluated with multidetector CT angiography. Stroke. 2011 Feb;42(2):367-72.
 44. Mathiesen EB, Bonaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. Circulation. 2001 May 1;103(17):2171-5.
 45. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. Circulation. 2001 Jul 3;104(1):68-73.
 46. Singh N, Moody AR, Gladstone DJ, Leung G, Ravikumar R, Zhan J, et al. Moderate carotid artery stenosis: MR imaging-depicted intraplaque hemorrhage predicts risk of cerebrovascular ischemic events in asymptomatic men. Radiology. 2009 Aug;252(2):502-8.

47. Wintermark M, Arora S, Tong E, Vittinghoff E, Lau BC, Chien JD, et al. Carotid plaque computed tomography imaging in stroke and nonstroke patients. *Ann Neurol*. 2008 Aug;64(2):149-57.
48. JM UK-I, Fox AJ, Aviv RI, Howard P, Yeung R, Moody AR, et al. Characterization of carotid plaque hemorrhage: a CT angiography and MR intraplaque hemorrhage study. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1623-9.
49. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, Yuh WT, Tatemichi TK, Hedges S, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke*. 1995 May;26(5):807-12.
50. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990 May;11(3):423-9.
51. Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Jun-Jul;19(6):1061-6.
52. Chien D, Kwong KK, Gress DR, Buonanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992 Jul-Aug;13(4):1097-102; discussion 103-5.
53. Martin M, Mont'Alverne F, Gattás G. Acidente vascular cerebral. In: Koogan G, editor. *Neurorradiologia - diagnósticos por imagens das alterações encefálicas*. 1 ed ed2008. p. 144-81.
54. de Crespigny AJ, Marks MP, Enzmann DR, Moseley ME. Navigated diffusion imaging of normal and ischemic human brain. *Magn Reson Med*. 1995 May;33(5):720-8.

55. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000 Nov;217(2):331-45.
56. Fiebach JB, Jansen O, Schellinger PD, Heiland S, Hacke W, Sartor K. Serial analysis of the apparent diffusion coefficient time course in human stroke. *Neuroradiology*. 2002 Apr;44(4):294-8.
57. Krueger K, Kugel H, Grond M, Thiel A, Maintz D, Lackner K. Late resolution of diffusion-weighted MRI changes in a patient with prolonged reversible ischemic neurological deficit after thrombolytic therapy. *Stroke*. 2000 Nov;31(11):2715-8.
58. Fitzek C, Tintera J, Muller-Forell W, Urban P, Thomke F, Fitzek S, et al. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 1998 Dec;40(12):778-82.
59. Pantoni L, Garcia JH, Gutierrez JA. Cerebral white matter is highly vulnerable to ischemia. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1641-6; discussion 7.
60. Kuroiwa T, Nagaoka T, Ueki M, Yamada I, Miyasaka N, Akimoto H. Different apparent diffusion coefficient: water content correlations of gray and white matter during early ischemia. *Stroke*. 1998 Apr;29(4):859-65.
61. Fiehler J, Knudsen K, Kucinski T, Kidwell CS, Alger JR, Thomalla G, et al. Predictors of apparent diffusion coefficient normalization in stroke patients. *Stroke*. 2004 Feb;35(2):514-9.
62. Marks MP, de Crespigny A, Lentz D, Enzmann DR, Albers GW, Moseley ME. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 1996 May;199(2):403-8.
63. Busing KA, Schulte-Sasse C, Fluchter S, Suselbeck T, Haase KK, Neff W, et al. Cerebral infarction: incidence and risk factors after diagnostic and

- interventional cardiac catheterization--prospective evaluation at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005 Apr;235(1):177-83.
64. Gauvrit JY, Delmaire C, Henon H, Debette S, al Koussa M, Leys D, et al. Diffusion/perfusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid angioplasty and stenting. *J Neurol*. 2004 Sep;251(9):1060-7.
 65. Cronqvist M, Ramgren B, Geijer B, Wirestam R, Brandt L, Holtas S. Diffusion- and perfusion-weighted MRI in therapeutic neurointerventional procedures. *Neuroradiology*. 2001 Aug;43(8):662-71.
 66. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1024.
 67. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2902-9.
 68. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1925-33.
 69. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet*. 2011 May 14;377(9778):1681-92.
 70. Sacco RL. The 2006 William Feinberg lecture: shifting the paradigm from stroke to global vascular risk estimation. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1980-7.
 71. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the

- Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1583-633.
72. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
 73. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):577-617.
 74. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003 Nov;34(11):2741-8.
 75. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000 Dec 9;356(9246):1955-64.

76. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
77. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1527-35.
78. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996 Jul 20;313(7050):147.
79. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
80. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001 Oct 20;358(9290):1305-15.
81. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*. 1991 Aug 1;134(3):250-6.
82. Sutton-Tyrrell K, Alcorn HG, Wolfson SK, Jr., Kelsey SF, Kuller LH. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. *Stroke*. 1993 Mar;24(3):355-61.

83. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003 Nov;34(11):2583-90.
84. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):938-48.
85. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010 Mar 13;375(9718):895-905.
86. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999 Summer;8(2):156-60.
87. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994 Jun;44(6):1046-50.
88. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M, Barnes R, Sharrett AR, Ko WJ. Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 1999 Nov 15;150(10):1055-67.
89. Sharrett AR, Ding J, Criqui MH, Saad MF, Liu K, Polak JF, et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2006 Jun;186(2):441-7.

90. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke*. 2000 Nov;31(11):2616-22.
91. Mast H, Thompson JL, Lin IF, Hofmeister C, Hartmann A, Marx P, et al. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 1998 May;29(5):908-12.
92. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1988 Feb 19;259(7):1025-9.
93. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993 Jan 13;269(2):232-6.
94. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med*. 1994 Mar 15;120(6):458-62.
95. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995 Jul 12;274(2):155-60.
96. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet*. 1995 Dec 23-30;346(8991-8992):1647-53.
97. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-Cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):1882-8.

98. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study. *Stroke*. 2003 Apr;34(4):863-8.
99. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
100. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):757-67.
101. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Aug;24(8):e149-61.
102. Walker DB, Jacobson TA. Initiating statins in the elderly: the evolving challenge. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Apr;15(2):182-7.
103. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

104. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59.
105. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3297-302.
106. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
107. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1558-62.
108. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991 Jun;151(6):1141-7.
109. Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation*. 1999 Feb 2;99(4):461-2.
110. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.

111. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
112. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Heiss G, Golden SH, Duncan BB, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol*. 2004 Nov 15;94(10):1249-54.
113. Rundek T, White H, Boden-Albala B, Jin Z, Elkind MS, Sacco RL. The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study. *J Cardiometab Syndr*. 2007 Winter;2(1):24-9.
114. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Sesti G, Perticone F, Pujia A. Carotid atherosclerosis associated to metabolic syndrome but not BMI in healthy menopausal women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jun;76(3):378-82.
115. Kawamoto R, Tomita H, Inoue A, Ohtsuka N, Kamitani A. Metabolic syndrome may be a risk factor for early carotid atherosclerosis in women but not in men. *J Atheroscler Thromb*. 2007 Feb;14(1):36-43.
116. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med*. 2005 Dec;44(12):1232-8.
117. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Ohtsuka N, Kamitani A. Metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(5):268-75.
118. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, Carallo C, Sesti G, Farinaro E, et al. Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):597-601.

119. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? *Stroke*. 2006 Aug;37(8):2181-8.
120. Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, et al. Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1998 Feb;29(2):380-7.
121. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
122. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003 Nov 26;290(20):2685-92.
123. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
124. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jul 6;333(1):5-10.
125. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.

126. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2066-78.
127. Ahrens I, Bode C. Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention in patients with a recent acute coronary syndrome. *Future Cardiol*. 2012 Jul;8(4):533-41.
128. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
129. Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke*. 2007 Feb;38(2 Suppl):624-30.
130. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989 Jul 20;321(3):129-35.
131. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1293-304.
132. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007 May 9;297(18):2018-24.
133. Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, Davalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke*. 2005 Jan;36(1):162-8.

134. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1358-63.
135. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
136. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.
137. Hart RG, Bhatt DL, Hacke W, Fox KA, Hankey GJ, Berger PB, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of stroke in patients with a history of atrial fibrillation: subgroup analysis of the CHARISMA randomized trial. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(4):344-7.
138. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1238-51.
139. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/VS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of

- Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):e16-94.
140. Sirimarco G, Deplanque D, Lavallee PC, Labreuche J, Meseguer E, Cabrejo L, et al. Atherogenic dyslipidemia in patients with transient ischemic attack. *Stroke*. 2011 Aug;42(8):2131-7.
 141. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
 142. Waters DD, LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Jr., Carter R, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to new targets) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 7;48(9):1793-9.
 143. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
 144. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*. 2001 Jun 12;103(23):2828-33.

145. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):410-8.
146. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 May 29;375(9729):1875-84.
147. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011 Feb;57(2):267-72.
148. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-74.
149. Gurdjian ES. History of occlusive cerebrovascular disease I. from Wepfer to Moniz. *Arch Neurol*. 1979 Jun;36(6):340-3.
150. Moniz E. L'encephalographie arterielle, son importance dans la licalisation des tumeurs cerebrales. *Rev Neurol*. 1927;2:72-90.
151. Moniz E, Lima A. Hémiplegies par thrombose de la carotide interne. . *Presse Med*. 1937;45:977-80.
152. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6;337(19):1360-9.

153. Dos Santos JC. Leriche memorial lecture. From embolectomy to endarterectomy or the fall of a myth. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1976 Mar-Apr;17(2):113-28.
154. Carrea R, Molins M, Murphy G. [Surgery of spontaneous thrombosis of the internal carotid in the neck; carotido-carotid anastomosis; case report and analysis of the literature on surgical cases]. *Medicina (B Aires)*. 1955 Feb;15(1):20-9.
155. 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.
156. Easton JD, Sherman DG. Stroke and mortality rate in carotid endarterectomy: 228 consecutive operations. *Stroke*. 1977 Sep-Oct;8(5):565-8.
157. 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 Aug 15;325(7):445-53.
158. 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 May 25;337(8752):1235-43.
159. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998 May 9;351(9113):1379-87.
160. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic

- carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. JAMA. 1991 Dec 18;266(23):3289-94.
161. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Stroke. 1989 Jul;20(7):844-9.
 162. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. Lancet. 2004 May 8;363(9420):1491-502.
 163. Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Finan JW, Ferguson GG, Barnett HJ. Medical complications associated with carotid endarterectomy. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Stroke. 1999 Sep;30(9):1759-63.
 164. Kan P, Mokin M, Dumont TM, Snyder KV, Siddiqui AH, Levy EI, et al. Cervical carotid artery stenosis: latest update on diagnosis and management. Curr Probl Cardiol. 2012 Apr;37(4):127-69.
 165. 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 Jan 11;361(9352):107-16.
 166. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet. 2004 Mar 20;363(9413):915-24.

167. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA. 1995 May 10;273(18):1421-8.
168. Mathias K. [A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenoses]. Fortschr Med. 1977 Apr 21;95(15):1007-11.
169. Mathias K, Roubin G, Califf RM, al. e. Percutaneous transluminal angioplasty in supra-aortic artery disease. In: inc Cl, editor. International cardiovascular medicine. 1 ed ed1994. p. 745-75.
170. Kachel R. Results of balloon angioplasty in the carotid arteries. J Endovasc Surg. 1996 Feb;3(1):22-30.
171. Wholey MH, Wholey M, Bergeron P, Diethrich EB, Henry M, Laborde JC, et al. Current global status of carotid artery stent placement. Cathet Cardiovasc Diagn. 1998 May;44(1):1-6.
172. Mathur A, Dorros G, Iyer SS, Vitek JJ, Yadav SS, Roubin GS. Palmaz stent compression in patients following carotid artery stenting. Cathet Cardiovasc Diagn. 1997 Jun;41(2):137-40.
173. Mukherjee D, Kalahasti V, Roffi M, Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer C, et al. Self-expanding stents for carotid interventions: comparison of nitinol versus stainless-steel stents. J Invasive Cardiol. 2001 Nov;13(11):732-5.
174. Whitlow PL, Lylyk P, Londero H, Mendiz OA, Mathias K, Jaeger H, et al. Carotid artery stenting protected with an emboli containment system. Stroke. 2002 May;33(5):1308-14.
175. Bosiers M, de Donato G, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007 Feb;33(2):135-41; discussion 42-3.

176. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1729-37.
177. Alberts MJ. Results of a multicentric prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy. *Stroke*. 2001;32:325.
178. Alberts MJ, McCann R, Smith T, al. e. The schneider wallstent endoprosthesis clinical investigations: A randomized trial of carotid stenting vs. endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis:study design *J Neurovasc Dis*. 1997;2:228-34.
179. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology*. 1996 Dec;201(3):627-36.
180. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2436-41.
181. Henry M, Polydorou A, Henry I, Anagnostopoulou IS, Polydorou IA, Hugel M. Carotid angioplasty and stenting under protection. Techniques, results and limitations. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006 Oct;47(5):519-46.
182. Qureshi AI, Kirmani JF, Harris-Lane P, Divani AA, Ahmed S, Ebrihimi A, et al. Vertebral artery origin stent placement with distal protection: technical and clinical results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 May;27(5):1140-5.
183. Henry M, Henry I, Polydorou A, Rajagopal S, Lakshmi G, Hugel M. Renal angioplasty and stenting: long-term results and the potential role of protection devices. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005 Mar;3(2):321-34.

184. Zankar A, Brilakis ES, Banerjee S. Embolic capture angioplasty of lower extremity lesion following distal embolization. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011 Sep-Oct;12(5):337-40.
185. Hellings WE, Ackerstaff RG, Pasterkamp G, De Vries JP, Moll FL. The carotid atherosclerotic plaque and microembolisation during carotid stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006 Apr;47(2):115-26.
186. Ohki T, Veith FJ. Carotid artery stenting: utility of cerebral protection devices. *J Invasive Cardiol*. 2001 Jan;13(1):47-55.
187. Kownator S, Luizy F, Hugel M. Carotid stenting with cerebral protection: first clinical experience using the PercuSurge GuardWire system. *J Endovasc Surg*. 1999 Nov;6(4):321-31.
188. Lee SJ, Kim SY, Kim SD. Two cases of branch retinal arterial occlusion after carotid artery stenting in the carotid stenosis. *Korean J Ophthalmol*. 2009 Mar;23(1):53-6.
189. Wilentz JR, Chati Z, Krafft V, Amor M. Retinal embolization during carotid angioplasty and stenting: mechanisms and role of cerebral protection systems. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Jul;56(3):320-7.
190. Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB. Effect of the distal-balloon protection system on microembolization during carotid stenting. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):1999-2002.
191. Cremonesi A, Manetti R, Setacci F, Setacci C, Castriota F. Protected carotid stenting: clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1936-41.

192. Henry M, Henry I, Klonaris C, Masson I, Hugel M, Tzvetanov K, et al. Benefits of cerebral protection during carotid stenting with the PercuSurge GuardWire system: midterm results. *J Endovasc Ther*. 2002 Feb;9(1):1-13.
193. Bates MC, Molano J, Pauley ME. Internal carotid artery flow arrest/reversal cerebral protection techniques. *W V Med J*. 2004 Mar-Apr;100(2):60-3.
194. Henry M, Henry I, Polydorou A, al. e. Embolic protection devices: choice. In: *The Carotid and Supra-Aortic Trunks: Diagnosis, Angioplasty and Stenting*. In: Henry M, editor. *The Carotid and supra-aortic trunks: Diagnosis, angioplasty and stenting*. West Sussex: John Willey & Sons; 2011. p. 191-207.
195. Ansel GM, Jaff MR. Carotid stenting with embolic protection: evolutionary advances. *Expert Rev Med Devices*. 2008 Jul;5(4):427-36.
196. Macdonald S, Evans DH, Griffiths PD, McKeivitt FM, Venables GS, Cleveland TJ, et al. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial. *Cerebrovasc Dis*. 2010 Feb;29(3):282-9.
197. Ruchin P, Saw J. Equipment for extracranial carotid artery stentings. In: Saw J, editor. *Carotid artery stenting - the basics*. 1 ed. Vancouver: Humana Press; 2009. p. 193-213.
198. Reimers B, Corvaja N, Moshiri S, Sacca S, Albiero R, Di Mario C, et al. Cerebral protection with filter devices during carotid artery stenting. *Circulation*. 2001 Jul 3;104(1):12-5.
199. Macdonald S. Embolic protection in carotid artery stenting: "a no-brainer"? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010 Dec;51(6):861-4.
200. Jaeger H, Mathias K, Drescher R, Hauth E, Bockisch G, Demirel E, et al. Clinical results of cerebral protection with a filter device during stent

- implantation of the carotid artery. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001 Jul-Aug;24(4):249-56.
201. Flach HZ, Ouhlous M, Hendriks JM, Van Sambeek MR, Veenland JF, Koudstaal PJ, et al. Cerebral ischemia after carotid intervention. *J Endovasc Ther*. 2004 Jun;11(3):251-7.
 202. Reimers B, Sievert H, Schuler GC, Tubler T, Diederich K, Schmidt A, et al. Proximal endovascular flow blockage for cerebral protection during carotid artery stenting: results from a prospective multicenter registry. *J Endovasc Ther*. 2005 Apr;12(2):156-65.
 203. Ansel GM, Hopkins LN, Jaff MR, Rubino P, Bacharach JM, Scheinert D, et al. Safety and effectiveness of the INVATEC MO.MA proximal cerebral protection device during carotid artery stenting: results from the ARMOUR pivotal trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Jul 1;76(1):1-8.
 204. Ohki T, Parodi J, Veith FJ, Bates M, Bade M, Chang D, et al. Efficacy of a proximal occlusion catheter with reversal of flow in the prevention of embolic events during carotid artery stenting: an experimental analysis. *J Vasc Surg*. 2001 Mar;33(3):504-9.
 205. Adami CA, Scuro A, Spinamano L, Galvagni E, Antoniucci D, Farelllo GA, et al. Use of the Parodi anti-embolism system in carotid stenting: Italian trial results. *J Endovasc Ther*. 2002 Apr;9(2):147-54.
 206. Parodi JC, Schonholz C, Ferreira LM, Mendaro E, Ohki T. "Seat belt and air bag" technique for cerebral protection during carotid stenting. *J Endovasc Ther*. 2002 Feb;9(1):20-4.

207. Parodi JC, Ferreira LM, Sicard G, La Mura R, Fernandez S. Cerebral protection during carotid stenting using flow reversal. *J Vasc Surg.* 2005 Mar;41(3):416-22.
208. Clair DG, Hopkins LN, Mehta M, Kasirajan K, Schermerhorn M, Schonholz C, et al. Neuroprotection during carotid artery stenting using the GORE flow reversal system: 30-day outcomes in the EMPiRE Clinical Study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 Feb 15;77(3):420-9.
209. 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 Jan 30;103(4):532-7.
210. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1493-501.
211. White CJ, Iyer SS, Hopkins LN, Katzen BT, Russell ME. Carotid stenting with distal protection in high surgical risk patients: the BEACH trial 30 day results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Apr;67(4):503-12.
212. Gray WA, Hopkins LN, Yadav S, Davis T, Wholey M, Atkinson R, et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: the ARCHeR results. *J Vasc Surg.* 2006 Aug;44(2):258-68.
213. Hopkins LN, Myla S, Grube E, Wehman JC, Levy EI, Bersin RM, et al. Carotid artery revascularization in high surgical risk patients with the NexStent and the Filterwire EX/EZ: 1-year results in the CABERNET trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jun 1;71(7):950-60.

214. Jaffery Z, Grant A, Collins T. Critical review of randomized studies and registries. In: Henry M, Diethrich EB, Polydorou A, editors. *The Carotid and Supra-Aortic Trunks:Diagnosis, Angioplasty and Stenting*. 2nd ed. West Sussex.UK: John Wiley & Sons; 2011. p. 315-25.
215. Fairman R, Gray WA, Scicli AP, Wilburn O, Verta P, Atkinson R, et al. The CAPTURE registry: analysis of strokes resulting from carotid artery stenting in the post approval setting: timing, location, severity, and type. *Ann Surg*. 2007 Oct;246(4):551-6; discussion 6-8.
216. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1660-71.
217. McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 May;29(5):522-7.
218. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegher S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006 Jul-Aug;29(4):519-21.
219. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1239-47.
220. Naylor AR. SPACE: not the final frontier. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1215-6.
221. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients

- with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):985-97.
222. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, Dobson J, Nederkoorn PJ, et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):353-62.
 223. Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):11-23.
 224. Hobson RW, 2nd. CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): background, design, and current status. *Semin Vasc Surg*. 2000 Jun;13(2):139-43.
 225. Gurm HS, Nallamothu BK, Yadav J. Safety of carotid artery stenting for symptomatic carotid artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(1):113-9.
 226. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1572-9.
 227. Kirkwood B. Poisson regression. In: Kirkwood B, Sterne J, editors. *Essential medical statistics*. Massachusetts: Blackwell Science; 2003. p. 249-62.
 228. Hosmer D, Lemeshow S, May S. *Model-Building Strategies and Methods for logistic regression*. In: Hosmer D, editor. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2000. p. 91-142.

229. D'Agostino RB, Jr. Propensity scores in cardiovascular research. *Circulation*. 2007 May 1;115(17):2340-3.
230. Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, Schofer J. The PROFI study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 10;59(15):1383-9.
231. du Mesnil de Rochemont R, Schneider S, Yan B, Lehr A, Sitzler M, Berkefeld J. Diffusion-weighted MR imaging lesions after filter-protected stenting of high-grade symptomatic carotid artery stenoses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jun-Jul;27(6):1321-5.
232. Ackerstaff RG, Suttorp MJ, van den Berg JC, Overtom TT, Vos JA, Bal ET, et al. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2005 Apr;41(4):618-24.
233. Montorsi P, Caputi L, Galli S, Ciceri E, Ballerini G, Agrifoglio M, et al. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 11;58(16):1656-63.
234. Jeong HS, Song HJ, Lee JH, Choi SW, Kim J. Interpretation of TCD spectral patterns detected during carotid artery stent interventions. *J Endovasc Ther*. 2011 Aug;18(4):518-26.
235. Rosenkranz M, Fiehler J, Niesen W, Waiblinger C, Eckert B, Wittkugel O, et al. The amount of solid cerebral microemboli during carotid stenting does not relate to the frequency of silent ischemic lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jan;27(1):157-61.

236. Pinero P, Gonzalez A, Mayol A, Martinez E, Gonzalez-Marcos JR, Boza F, et al. Silent ischemia after neuroprotected percutaneous carotid stenting: a diffusion-weighted MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jun-Jul;27(6):1338-45.
237. Pinero Gonzalez de la Pena P, Gonzalez Garcia A, Moniche Alvarez F, Mayol Deya A, Gonzalez Marcos JR, Cayuela Dominguez A, et al. [Filter content after carotid angioplasty and stenting: relation to ischemic lesions in diffusion-weighted imaging]. *Radiologia*. 2012 Mar-Apr;54(2):155-64.
238. Bijuklic K, Tubler T, Wandler A, Goossens-Merkt H, Schofer J. Carotid artery stenting, what can be learned after more than 1,000 patients: a single centre single operator experience. *EuroIntervention*. 2011 Nov;7(7):820-7.
239. Vos JA, van den Berg JC, Ernst SM, Suttorp MJ, Overtoom TT, Mauser HW, et al. Carotid angioplasty and stent placement: comparison of transcranial Doppler US data and clinical outcome with and without filtering cerebral protection devices in 509 patients. *Radiology*. 2005 Feb;234(2):493-9.
240. Sprouse LR, 2nd, Peeters P, Bosiers M. The capture of visible debris by distal cerebral protection filters during carotid artery stenting: Is it predictable? *J Vasc Surg*. 2005 Jun;41(6):950-5.
241. Roubin GS, Iyer S, Halkin A, Vitek J, Brennan C. Realizing the potential of carotid artery stenting: proposed paradigms for patient selection and procedural technique. *Circulation*. 2006 Apr 25;113(16):2021-30.
242. Zahn R, Mark B, Niedermaier N, Zeymer U, Limbourg P, Ischinger T, et al. Embolic protection devices for carotid artery stenting: better results than stenting without protection? *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(17):1550-8.

243. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2003 Mar;34(3):813-9.
244. Garg N, Karagiorgos N, Pisimisis GT, Sohal DP, Longo GM, Johanning JM, et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther*. 2009 Aug;16(4):412-27.
245. 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 May;227(2):522-8.
246. Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Sep;56(9):967-72.
247. Tedesco MM, Lee JT, Dalman RL, Lane B, Loh C, Haukoos JS, et al. Postprocedural microembolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2007 Aug;46(2):244-50.
248. Capoccia L, Speziale F, Gazzetti M, Mariani P, Rizzo A, Mansour W, et al. Comparative study on carotid revascularization (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg*. 2010 Mar;51(3):584-91, 91 e1-3; discussion 92.

249. Krul JM, van Gijn J, Ackerstaff RG, Eikelboom BC, Theodorides T, Vermeulen FE. Site and pathogenesis of infarcts associated with carotid endarterectomy. *Stroke*. 1989 Mar;20(3):324-8.
250. Muller M, Reiche W, Langenscheidt P, Hassfeld J, Hagen T. Ischemia after carotid endarterectomy: comparison between transcranial Doppler sonography and diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Jan;21(1):47-54.
251. Markus H, Loh A, Israel D, Buckenham T, Clifton A, Brown MM. Microscopic air embolism during cerebral angiography and strategies for its avoidance. *Lancet*. 1993 Mar 27;341(8848):784-7.
252. Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet*. 1999 Nov 6;354(9190):1594-7.
253. Dukkupati S, O'Neill WW, Harjai KJ, Sanders WP, Deo D, Boura JA, et al. Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7;43(7):1161-7.
254. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1241-6.
255. Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz L, Jr., Barker PB, Jacobs MA, et al. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2909-15.

256. Knipp SC, Matatko N, Schlamann M, Wilhelm H, Thielmann M, Forsting M, et al. Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jul;28(1):88-96.
257. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012 May 15;8(1):129-38.
258. Stojanov D, Ilic M, Bosnjakovic P, Zivkovic M, Jolic S, Vukasinovic N, et al. New ischemic brain lesions on diffusion-weighted MRI after carotid artery stenting with filter protection: frequency and relationship with plaque morphology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Apr;33(4):708-14.
259. Barbato JE, Dillavou E, Horowitz MB, Jovin TG, Kanal E, David S, et al. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg*. 2008 Apr;47(4):760-5.
260. Bazan HA, Pradhan S, Mojibian H, Kyriakides T, Dardik A. Increased aortic arch calcification in patients older than 75 years: implications for carotid artery stenting in elderly patients. *J Vasc Surg*. 2007 Nov;46(5):841-5.
261. Faggioli G, Ferri M, Gargiulo M, Freyrie A, Fratesi F, Manzoli L, et al. Measurement and impact of proximal and distal tortuosity in carotid stenting procedures. *J Vasc Surg*. 2007 Dec;46(6):1119-24.
262. Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, Pan XM, Yenari MA, Glastonbury C, et al. Subclinical embolization after carotid artery stenting: new lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg*. 2007 May;45(5):867-72; discussion 72-4.

263. Timaran CH, Rosero EB, Martinez AE, Ilarraza A, Modrall JG, Clagett GP. Atherosclerotic plaque composition assessed by virtual histology intravascular ultrasound and cerebral embolization after carotid stenting. *J Vasc Surg.* 2010 Nov;52(5):1188-94.
264. Faggioli G, Ferri M, Rapezzi C, Tonon C, Manzoli L, Stella A. Atherosclerotic aortic lesions increase the risk of cerebral embolism during carotid stenting in patients with complex aortic arch anatomy. *J Vasc Surg.* 2009 Jan;49(1):80-5.
265. Faggioli GL, Ferri M, Freyrie A, Gargiulo M, Fratesi F, Rossi C, et al. Aortic arch anomalies are associated with increased risk of neurological events in carotid stent procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Apr;33(4):436-41.
266. Palombo G, Faraglia V, Stella N, Giugni E, Bozzao A, Taurino M. Late evaluation of silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MR imaging after filter-protected carotid artery stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Aug;29(7):1340-3.
267. Hauth EA, Jansen C, Drescher R, Schwartz M, Forsting M, Jaeger HJ, et al. MR and clinical follow-up of diffusion-weighted cerebral lesions after carotid artery stenting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Oct;26(9):2336-41.
268. Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, Stojanovic T, Schmidt H, Knauf J, et al. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *J Vasc Surg.* 2011 Jan;53(1):61-70.
269. Purandare N, Burns A. Cerebral emboli in the genesis of dementia. *J Neurol Sci.* 2009 Aug 15;283(1-2):17-20.
270. Gossetti B, Gattuso R, Irace L, Faccenna F, Venosi S, Bozzao L, et al. Embolism to the brain during carotid stenting and surgery. *Acta Chir Belg.* 2007 Mar-Apr;107(2):151-4.

271. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T. Commentary: Carotid artery stenting drawbacks: microembolic ischemic cerebral lesions--do they matter? *J Endovasc Ther*. 2011 Aug;18(4):527-30.
272. Nikas DN, Kompara G, Reimers B. Carotid stents: which is the best option? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011 Dec;52(6):779-93.
273. Hart JP, Peeters P, Verbist J, Deloose K, Bosiers M. Do device characteristics impact outcome in carotid artery stenting? *J Vasc Surg*. 2006 Oct;44(4):725-30; discussion 30-1.
274. Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, Trenkler J, Stockx L, Mair J, et al. Does carotid stent cell design matter? *Stroke*. 2008 Mar;39(3):905-9.
275. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Bruckmann H. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):841-6.
276. Tadros RO, Spyris CT, Vouyouka AG, Chung C, Krishnan P, Arnold MW, et al. Comparing the embolic potential of open and closed cell stents during carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2012 Jul;56(1):89-95.
277. Silver FL, Mackey A, Clark WM, Brooks W, Timaran CH, Chiu D, et al. Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke*. 2011 Mar;42(3):675-80.
278. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2155-65.

279. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2939-46.
280. Garritano CR, Luz PM, Pires ML, Barbosa MT, Batista KM. Analysis of the mortality trend due to cerebrovascular accident in Brazil in the XXI century. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jun;98(6):519-27.
281. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Aug;99(2):755-61.
282. Truong VV, Abou-Chebl A. Interventional management of asymptomatic extracranial carotid stenosis. *Curr Cardiol Rep*. 2011 Feb;13(1):30-7.
283. Stent-protected Angioplasty in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis vs. Endarterectomy. A three-arm clinical trial. 2012; Available from: [http://www.space-2.de/downloads/SPACE-2%20Protocol%20\(full,%20english\).pd](http://www.space-2.de/downloads/SPACE-2%20Protocol%20(full,%20english).pd).
284. Zach M, Cathy K. Proposed CREST-2 Trial Will Compare Drug Treatment With Revascularization 2012 [updated jan 30 25/11/2012]; Available from: <http://www.elsevierbi.com/publications/the-pink-sheet/74/5/proposed-crest2-trial-will-compare-drug-treatment-with-revascularization-in-carotid-artery-disease>.
285. Maleux G, Demaerel P, Verbeken E, Daenens K, Heye S, Van Sonhoven F, et al. Cerebral ischemia after filter-protected carotid artery stenting is common and cannot be predicted by the presence of substantial amount of debris captured by the filter device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Oct;27(9):1830-3.

286. Reigel MM, Hollier LH, Sundt TM, Jr., Piepgras DG, Sharbrough FW, Cherry KJ. Cerebral hyperperfusion syndrome: a cause of neurologic dysfunction after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1987 Apr;5(4):628-34.
287. Pomposelli FB, Lamparello PJ, Riles TS, Craighead CC, Giangola G, Imparato AM. Intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 1988 Feb;7(2):248-55.
288. Macdonald S. Relevance of periprocedural hemodynamics. In: Macdonald S, editor. *Practical carotid artery stenting*. 1^o ed. London: Springer-Verlag Limited; 2009. p. 159-66.
289. Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP, Bajzer C, Bhatt D, Krieger DW. Intracranial hemorrhage and hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1596-601.
290. Meyers PM, Higashida RT, Phatouros CC, Malek AM, Lempert TE, Dowd CF, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after percutaneous transluminal stenting of the craniocervical arteries. *Neurosurgery.* 2000 Aug;47(2):335-43; discussion 43-5.
291. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, et al. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg.* 2007 Dec;107(6):1130-6.
292. Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K, et al. Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 2005 Jan;102(1):38-44.

293. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):e148-304.
294. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(23):2909-45.
295. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res*. 2007;120(3):311-21.
296. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol*. 2009 Jul 15;104(2):227-33.
297. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible

- mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Aug;84(2):236-42.
298. Geisler T, Zurn C, Paterok M, Gohring-Frischholz K, Bigalke B, Stellos K, et al. Statins do not adversely affect post-interventional residual platelet aggregation and outcomes in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J.* 2008 Jul;29(13):1635-43.
 299. Riondino S, Petrini N, Donato L, Torromeo C, Tanzilli G, Pulcinelli FM, et al. Effects of rosuvastatin on platelet inhibition by clopidogrel in cardiovascular patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Aug;28(2):151-5.
 300. Park KY, Chung PW, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Yoon WT. Post-interventional microembolism: cortical border zone is a preferential site for ischemia. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(3):269-75.
 301. Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Carotid artery stenting: which stent for which lesion? *Vascular.* 2005 Jul-Aug;13(4):205-10.
 302. Timaran CH, Rosero EB, Higuera A, Ilarraza A, Modrall JG, Clagett GP. Randomized clinical trial of open-cell vs closed-cell stents for carotid stenting and effects of stent design on cerebral embolization. *J Vasc Surg.* 2011 Nov;54(5):1310-6 e1; discussion 6.
 303. Cremonesi A, Gieowarsingh S, Spagnolo B, Manetti R, Liso A, Furgieri A, et al. Safety, efficacy and long-term durability of endovascular therapy for carotid artery disease: the tailored-Carotid Artery Stenting Experience of a single high-volume centre (tailored-CASE Registry). *EuroIntervention.* 2009 Nov;5(5):589-98.
 304. Myla S, Bacharach JM, Ansel GM, Dippel EJ, McCormick DJ, Popma JJ. Carotid artery stenting in high surgical risk patients using the FiberNet embolic

protection system: the EPIC trial results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 May 1;75(6):817-22.

305. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007 May;38(5):1655-711.