

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE
DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Saulo Villas Bôas Alves

**Aterosclerose intracraniana, revisão de literatura e tratamento
endovascular**

RIBEIRÃO PRETO

2022

Saulo Villas Bõas Alves

Aterosclerose intracraniana, revisão de literatura e tratamento endovascular

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para titulação de Mestrado Profissional.
Área de Concentração: Neurorradiologia Intervencionista

Orientador: Prof. Dr. Daniel Giansante Abud

RIBEIRÃO PRETO

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

ALVES, S. V. B.

**Aterosclerose intracraniana, revisão de literatura e tratamento endovascular.
2022.**

65 p.; il.; 30 cm

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Neurorradiologia intervencionista.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Giansante Abud

1. Aterosclerose intracraniana.
2. Estenose.
3. Acidente vascular cerebral.
4. Neurorradiologia intervencionista.

Autor: Saulo Villas Bôas Alves

Título: Aterosclerose intracraniana, revisão de literatura e tratamento endovascular

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para
titulação de Mestrado Profissional.
Área de Concentração: Neurorradiologia
Intervencionista

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Dr. _____ Instituição: HCFMRP - USP
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dr. _____ Instituição: HCFMRP - USP
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dr. _____ Instituição: HCFMRP - USP
Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Artêmia Villas Bôas e Alberto Toledo, e meus irmãos Thiago e Matheus, pela amizade e apoio incondicional.

Ao professor Dr. Daniel Giansante Abud pelos ensinamentos, dedicação e paciência, exemplo e alicerce que nos fez chegar até aqui.

Aos médicos assistentes, mais que mestres, verdadeiros amigos: Luis Henrique de Castro Afonso, Lucas Moretti Monsignore e Guilherme Seizem Nakiri, por todo companheirismo e ensinamentos.

Aos enfermeiros, técnicos de enfermagem (Sr. Ademar, Eleni, Zilda, Andrea, Eloisa e Sílvia) e técnicos de radiologia (George, Júnior e Fernando) do setor de Radiologia Intervencionista, aos demais técnicos e enfermeiros dos setores de tomografia, ressonância e ultrassonografia pela amizade, parceria e paciência durante os procedimentos realizados.

Aos companheiros de residência, Vitor, Caio, João e Mirelle, pelo companheirismo do dia-a-dia. Ao Romilto, colega que se tornou um irmão durante essa jornada.

A Luciana Patrício , sem a qual nenhum mestrado acontece!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

NÚCLEO DE PESQUISA/SETOR

Setor de Neurorradiologia Terapêutica e Radiologia Intervencionista, Centro de Ciência das Imagens e Física Médica, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - USP

LOCAL DE EXECUÇÃO

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP)

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS

Saulo Villas Bôas Alves (<http://lattes.cnpq.br/3242427839314811>)

Médico Residente do Setor de Radiologia Intervencionista e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

Prof. Dr. Daniel Giansante Abud (<http://lattes.cnpq.br/5460321530457922>)

Professor Doutor do Setor de Radiologia Intervencionista e Diagnóstico por Imagem do Departamento de Clínica Médica da FMRP-USP

RESUMO

Alves S. V. B. **Aterosclerose intracraniana, revisão de literatura e tratamento endovascular. 2022. 65f. Manuscrito (Mestrado)** - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2022.

A doença aterosclerótica intracraniana configura-se como uma das principais causas de acidente vascular cerebral, e apesar de reconhecidamente importante dentre os asiáticos é presente em todos os grupos étnicos, sobretudo em pacientes com idade avançada, sendo um importante problema de saúde pública. O diagnóstico pode ser realizado por métodos de imagem, dentre eles o ultrassonografia transcraniana com Doppler, a angiotomografia e angioressonância e a angiografia por subtração digital. A partir do diagnóstico o desafio torna-se então o manejo da doença na tentativa de evitar a ocorrência de eventos isquêmicos cerebrais, sendo atualmente o tratamento baseado em mudanças do estilo de vida, com controle de fatores de risco como hipertensão arterial, diabetes mellitus, sedentarismo e cessação do tabagismo, uso de estatizinas de alta potência e antiagregação plaquetária, diretrizes formuladas com embasamento em diversos ensaios clínicos, mas mesmo assim o risco de eventos cerebrovasculares recorrentes permanece elevado, sendo essencial o desenvolvimento de novas estratégias de estratificação e tratamento. É nesse cenário que despontam novos métodos de diagnóstico, como protocolos de ressonância magnética focados no estudo de características da placa aterosclerótica e da repercussão hemodinâmica e o retorno da terapia endovascular, respaldada em novos dispositivos mais modernos e projetados para o microambiente da circulação intracraniana.

Palavras-chave: Aterosclerose intracraniana, estenose, acidente vascular cerebral, neurorradiologia intervencionista.

ABSTRACT

Alves S. V. B. **Intra-cranial Atherosclerosis, Literature Review and endovascular treatment.** Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2022.

The intracranial atherosclerotic disease is one of the main causes of stroke, and although particularly prevalent among Asians, it is present over all ethnic groups, especially in elderly patients, being an important public health problem. The diagnosis can be done using different imaging methods, as transcranial Doppler ultrasound, Angiotomography and angioMRI and digital subtraction angiography. After the diagnosis, the challenge is the management of the disease, an attempt to prevent the occurrence of cerebral ischemic events. Treatment is currently based on lifestyle changes, with the control of several risk factors such as arterial hypertension, diabetes mellitus, physical inactivity and smoking cessation, the use of high-power statins and antiplatelet aggregation, those guidelines were formulated based on several clinical trials, but even so the risk of recurrent cerebrovascular events remains high, and the development of new stratification and treatment strategies is essential. It is in this scenario that new diagnostic methods emerge, especially magnetic resonance protocols focused on the study of atheromatous plaque characteristics and its hemodynamic repercussions and the return of endovascular therapy, supported by modern devices designed for the intra-cranial circulation micro-environment.

Keywords: Intra-cranial atherosclerosis, stenosis, stroke, interventional neuroradiology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores de risco modificáveis e não-modificáveis para estenose intracraniana.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Paciente do sexo masculino com 68 anos, admitido com quadro de AVC agudo e oclusão da artéria basilar, realizada trombectomia, que evidencia a estenose no terço médio da artéria basilar causadora da oclusão.

Figura 2. Progressão do desenvolvimento da lesão aterosclerótica:

Figura 3. Placa causando estenose grave e hipoperfusão do território distal, com o respectivo padrão de lesões isquêmicas nas áreas de fronteira vascular esperado nos exames de imagem.

Figura 4. Esquema demonstrando oclusão arterial in-situ causada por placa de ateromatose e achado esperado no exame de imagem com comprometimento de grande área de parênquima cerebral. A presença de circulação colateral pode afetar a área acometida.

Figura 5. Embolia artéria-à-artéria. Pequenas fraturas na placa ou até mesmo o hipofluxo promovem a formação de trombos localmente, que podem desprender-se e ocluir artérias distais, de menor calibre.

Figura 6. A progressão da placa pode levar à oclusão dos óstios das artérias perforantes, como no segmento M1 ou no tronco basilar, causando infartos lacunares, porém diferentemente da lipohialinose, tenderiam a acometer toda a extensão da artéria perforante.

Figura 7. Métodos de imagem utilizados para diagnóstico e caracterização da DAIC, demonstrando uma estenose da divisão superior de M2 (dominante) de um mesmo paciente, do sexo feminino, 77 anos, hipertensa.

Figura 8. Paciente do sexo masculino, com 71 anos e histórico de hipertensão com suboclusão do segmento comunicante da artéria carótida interna esquerda. Nota-se a grande resolução da imagem, permitindo avaliar características da placa como irregularidades e ulcerações.

Figura 9. Cálculo do percentual de estenose, alternativamente, se o segmento proximal também apresentar doença, o segmento distal ou a artéria da qual se origina o segmento de interesse podem ser utilizados como base para o cálculo do diâmetro normal..

Figura 10. Estenoses do segmento petroso.

Figura 11. Estudo de perfusão por ressonância magnética, mostrando o grave efeito hemodinâmico causado pela estenose, com acentuado alargamento do Tmax.

Figura 12. Mecanismos de ativação plaquetária e principais classes de drogas antiagregantes plaquetárias.

Figura 13. Esquema demonstrando o efeito “snow plowing”.

Figura 14. Paciente com AVC agudo intra-hospitalar.

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. EPIDEMIOLOGIA.....	14
3. FATORES DE RISCO	16
4. PATOLOGIA	19
5. EXAMES DIAGNÓSTICOS	32
6. TRATAMENTO CLÍNICO	41
7. TRATAMENTO INTERVENCIONISTA	47
8. TROMBECTOMIA MECÂNICA.....	52
9. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	54
10. BIBLIOGRAFIA.....	56

1 INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica intracraniana (DAIC) é uma das principais causas de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em todo o mundo. (1,2) Sendo etiologia de 5–10% dos acidentes vasculares cerebrais em brancos, 15–29% em pacientes negros e até 30–50% dos acidentes vasculares cerebrais em asiáticos,(3–8) além de ser associada também a cerca de 34% dos casos de demência nos EUA (9).

Os fatores de risco incluem: idade avançada, etnia asiática ou negra, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, síndrome metabólica, sedentarismo e tabagismo, sendo uma doença complexa e de difícil manejo clínico, com pacientes possuindo uma ampla gama de variação no seu contexto clínico de base (1,10,11).

A multiplicidade de métodos de diagnóstico torna a prevalência da DAIC relatada na literatura heterogênea, uma vez que os estudos diferem entre si quanto às técnicas de imagem e critérios diagnósticos. Dentro da propedêutica diagnóstica há métodos de imagem não invasivos como o ultrassom Doppler transcraniano (DTC), a angio-ressonância (AngioRM) e a angio-tomografia (AngioTC) de crânio, e métodos minimamente invasivos, como a arteriografia por subtração digital (DSA) (1,11,12).

O desfecho mais temido da DAIC é o acidente vascular cerebral, neste caso, os mecanismos propostos são basicamente quatro: disfunção hemodinâmica com hipoperfusão distal à estenose; embolia artéria-à-artéria; oclusão in-situ; e extensão da placa aos óstios dos vasos perfurantes, com oclusão subsequente, havendo possivelmente uma sobreposição sobre eles (1,11,12).

De forma a tentar evitar tal desfecho a prevenção secundária é um verdadeiro desafio clínico e tem sido alvo de diversos estudos na tentativa de se estabelecer uma diretriz terapêutica ideal. Atualmente o manejo é baseado na terapia medicamentosa e mudanças de hábitos de vida, que visam minimizar o impacto dos fatores de risco cerebrovasculares, porém a despeito de tais medidas a taxa de recorrência de eventos cerebrovasculares mantêm-se elevada (1,10,13).

Devido a este cenário, paralelamente à evolução da terapia medicamentosa houve também o desenvolvimento da terapia endovascular, mas apesar dos resultados angiográficos promissores, dois ensaios clínicos randomizados comparando o tratamento intervencionista falharam em comprovar o benefício da angioplastia para tratamento da DAIC sintomática quando comparada ao tratamento clínico isoladamente. O Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke (SAMMPRIS) e o Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Stroke Therapy (VISSIT) foram interrompidos precocemente devido a análises interinas demonstrando maiores taxas de complicações imediatas em pacientes submetidos a angioplastia quando comparado ao tratamento clínico otimizado (13,14).

A partir destes e de outros estudos discutidos a seguir, sedimentou-se então a base do tratamento atual, baseado na terapia medicamentosa, especialmente antiagregantes plaquetários e estatinas, além de medicações específicas visando alvos de pressão arterial e de glicemia, além de modificações do estilo de vida, com perda de peso, interrupção do tabagismo e prática de exercícios físicos. Ainda assim, o risco de recorrência do AVC permanece elevado, chegando a até 15% no primeiro ano (1,2,11,15), sendo que em estenoses superiores a 70%, esta taxa eleva-se para até 23% (16), o que demonstra a necessidade de melhorias na terapia para essa patologia.

Este atual contexto de alto risco de AVC recorrente relacionado a DAIC mantém acesa a discussão em torno da terapia endovascular. Novos estudos com

aprendizados decorrentes dos trials iniciais tem apontado que com a utilização de materiais mais apropriados, uma seleção adequada dos pacientes baseada no mecanismo da doença e com a escolha do momento mais adequado para a intervenção podemos minimizar as taxas de complicação periprocedimento, e beneficiar toda uma gama de pacientes para os quais o tratamento medicamentoso não confere proteção adequada (11,17).

2 EPIDEMIOLOGIA

A DAIC é mais prevalente em asiáticos, hispânicos e afro-americanos em comparação com a população caucasiana, estas variações étnico-raciais estão provavelmente relacionadas a diferenças nos perfis dos fatores de risco, padrões de estilo de vida e predisposições genéticas (2,8,11). Por exemplo, estudos atribuem a alta prevalência de DAIC em pacientes afro-americanos a uma carga maior de hipertensão, diabetes mellitus e hiperlipidemia, (10) por outro lado, fatores genéticos e ambientais podem desempenhar um papel maior na patogênese da DAIC em asiáticos (5,18). Na população chinesa por exemplo, estudos demonstram a presença de DAIC sintomática em até 50% dos pacientes hospitalizados após eventos de isquemia cerebral (19).

Se a etnia traz heterogeneidade na distribuição populacional, a idade do paciente por sua vez, tem uma relação diretamente proporcional ao diagnóstico de DAIC. Em um estudo recente que englobou pacientes com AIT/AVC minor na Inglaterra, notou-se que a prevalência de qualquer estenose intracraniana acima de 50% aumentou com a idade, indo de 9/129 (7,0%) em pacientes com menos de 50 anos para 23/51 (45,1%) nos pacientes com 90 anos ou mais quando avaliada a presença de estenose assintomática, e

de 6/129 (4,7%) no grupo com menos de 50 anos para 10/51 (19,6%) no grupo com pacientes com 90 anos ou mais, em se tratando de estenose sintomática. A prevalência de estenose intracraniana foi similar a da estenose proximal na carótida interna e de segmentos extracranianos da artéria vertebral, nos pacientes até 80 anos, sendo então a estenose intracraniana predominante a partir dessa faixa etária (2).

Não há muitos estudos sobre a prevalência de DAIC assintomática, em um estudo em que se avaliou 2807 indivíduos japoneses assintomáticos com uma idade média de 62 anos, utilizando-se ressonância magnética (RM), 6% tinham estenose intracraniana (20). Em um estudo similar realizado com 573 coreanos, 3% possuíam estenoses intracranianas devido a aterosclerose, mas apenas 0,48% tinham aterosclerose extracraniana (21).

Além disso, a análise dos dados do ensaio Warfarin-Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease (WASID) mostrou que 18,9% (n = 14/74) dos pacientes submetidos à angiografia convencional e 27,3% (n = 65/238) dos pacientes submetidos à RM tinha DAIC sintomático e assintomático coexistente (22).

Apesar de todos os dados apresentados a prevalência real de DAIC pode ser maior, pois as ferramentas diagnósticas não invasivas atuais podem subdiagnosticar placas ateroscleróticas não estenóticas. Estudos baseados em análises anatomopatológicas corroboram com essa teoria, em uma série de 339 autópsias consecutivas de pacientes com acidente vascular cerebral fatal na França, por exemplo, os resultados mostraram que placas ateroscleróticas intracranianas e estenose ocorreram respectivamente em 62% e 43% dos pacientes (23).

Finalmente, há uma grande heterogeneidade também no tocante a inclusão dos segmentos da carótida interna nas análises populacionais, com muitos estudos limitando-se a descrever os ramos carotídeos em suas análises, sendo que a existência de placas de ateromatose na carótida intracraniana pode chegar a mais de 80% de

prevalência, como descrito num estudo de Coorte em população caucasiana considerando quase 2500 pacientes com média de idade de aproximadamente 70 anos (24).

3 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco tradicionalmente atribuídos a DAIC (sintomática e assintomática) incluem idade, hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia, síndrome metabólica, estilo de vida sedentário, tabagismo e história familiar de AVC (11,25–28). (Tabela 1).

No estudo Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID), a pressão arterial elevada e o aumento nos níveis de colesterol foram ainda os fatores mais fortemente associados ao risco de AVC recorrente relacionado a estenose intracraniana. Na análise que levou em conta 569 pacientes com estenoses de 50-99%, sintomática, os fatores de risco mais fortemente associados com acidente vascular cerebral isquêmico recorrente e outros eventos vasculares importantes foram pressão arterial sistólica média maior que 140 mmHg e concentração média de colesterol maior que 200 mg / dl (15,27,29).

O estudo WASID mostrou ainda uma alta prevalência de síndrome metabólica em pacientes com DAIC, sendo que os portadores da síndrome, representaram quase metade dos indivíduos com doença aterosclerótica intracraniana sintomática, além disso a síndrome metabólica foi associada a um risco substancialmente maior de ocorrência de eventos vasculares maiores. (15) Em outro estudo, realizado com 512 pacientes coreanos

com AVC, a síndrome metabólica estava presente em 55% dos pacientes com DAIC, demonstrando sua importância global no contexto da doença (28).

A síndrome metabólica pode ser definida como a associação entre altos níveis glicêmicos e de triglicérides, pressão arterial elevada, baixo nível de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) e obesidade abdominal, sendo em alguns estudos apontado como um forte fator de risco independente para estenose intracraniana (aumento do risco em 0,68 vezes) (19).

Outras linhas de pesquisa investigaram biomarcadores, verificando por exemplo que altos níveis séricos de apolipoproteína B, baixo nível de S-Adiponectina ou aumento da lipoproteína A estão correlacionados com a DAIC, havendo um campo de pesquisa que busca a utilização de marcadores como estes como forma de estratificação relacionando-se com severidade da doença aterosclerótica (10).

O grupo étnico ao qual pertence o paciente talvez seja o fator mais conhecido, sendo marcante a presença da patologia em asiáticos, afrodescendentes e hispânicos. A etnia do paciente influencia costumes e hábitos, relacionando-se tanto com os fatores de risco modificáveis, como sedentarismo e outros já citados no começo deste tópico, quanto em sua carga genética, interferindo não somente na patogênese da aterosclerose, mas também na topografia em que são encontradas as lesões ateroscleróticas, de forma que, hispânicos, afro-americanos, chineses e japoneses, apresentam maior prevalência de doença intracraniana enquanto os caucasianos apresentam taxas mais altas de doença extracraniana. (30–32) Corroboram com estes dados estudos angiográficos, evidenciando ainda que além da carótida interna extracraniana os caucasianos apresentam ainda mais frequentemente doença acometendo as artérias vertebrais, enquanto os pacientes negros e asiáticos apresentam lesões predominantemente na carótida interna supraclínóide e cerebral média (12,17,31,33).

A relação entre DAIC e gênero é controversa, com alguns estudos relatando uma ligeira predominância do sexo masculino (8,23) e outros demonstrando uma distribuição igualitária entre os sexos (34). Um dado interessante é que estudos apontam que mulheres com DAIC sintomática possuem um risco quase duas vezes maior de AVC isquêmico e um risco 1,6 vezes maior de morte devido ao evento cerebrovascular do que homens. Não há consenso sobre o tema, com possibilidades que variam desde fatores de cunho social, como o acesso desigual a terapia médica e fatores propriamente relacionadas ao gênero biológico, como diferentes níveis de marcadores inflamatórios (como a proteína C reativa) e expressão genética destinta (35,36).

Outras linhas de estudo, investigam o papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento de da aterosclerose de forma desigual entre os gêneros (34,37) ou ainda, no fato de que como indivíduos do sexo feminino possuem artérias de menor diâmetro, (38,39) pode haver um risco maior de estenose, o que, associado a uma menor complacência da parede vascular em mulheres, levaria a maiores velocidades ao estudo Doppler, mesmo em vasos com mesmo grau de estenose que indivíduos do sexo masculino (40).

Vários dos fatores de risco listados são também apontados na fisiopatologia da estenose extracraniana, podendo-se mesmo afirmar até mesmo que ambas na verdade são apresentações distintas, por vezes concomitantes da aterosclerose como doença sistêmica. Metanálises sobre os fatores de risco mostraram que, apesar da sobreposição, a síndrome metabólica foi mais associada ao desenvolvimento de estenose intracraniana, enquanto tabagismo e dislipidemia foram mais associados com a doença extracraniana, não havendo diferença significativa em termos de idade, hipertensão e diabetes (19,34).

Modificáveis	Não-modificáveis
---------------------	-------------------------

Hipertensão Arterial	Idade
Diabetes Mellitus	Etnia (Asiática, Afro-americana, Hispânica)
Síndrome metabólica	Sexo masculino
Tabagismo	História Familiar de AVC
Hiperlipidemia	Radioterapia
Sedentarismo	Baixo nível sérico de S-Adiponectina

Tabela 1. Fatores de risco modificáveis e não-modificáveis para estenose intracraniana.

4 PATOLOGIA

A aterosclerose tem sido historicamente descrita como uma deposição de lipídios na parede arterial, este conceito, no entanto, já foi ampliado, sendo que atualmente entende-se a doença como uma complexa disfunção endotelial que relaciona-se com o nível sérico de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs), radicais livres, microrganismos infecciosos, estresse de cisalhamento (shear stress) da parede arterial, hipertensão, toxinas derivadas do tabagismo e respostas inflamatórias compensatórias associadas (12,41).

Estudos por autópsia de pacientes de diferentes faixas etárias observaram estrias lipídicas como a primeira evidência de aterosclerose nas artérias cerebrais. Tais alterações aparecem por volta da quarta década de vida, aproximadamente duas décadas após tais achados serem observados nas artérias coronárias (17).

Histologicamente, as placas ateroscleróticas têm três componentes principais: (1) células, incluindo células musculares lisas, macrófagos e outros leucócitos; (2) uma

matriz de tecido conjuntivo, incluindo colágeno, fibras de elastina e proteoglicanos, depósitos de cálcio e também podendo conter trombos em diferentes estágios evolutivos e (3) depósitos lipídicos intra e extracelulares. A proporção desses três componentes difere nas diferentes placas, dando origem a um amplo espectro de lesões (41,42).

O desenvolvimento da lesão aterosclerótica tem caráter progressivo, com fatores hemodinâmicos influenciando a formação inicial das lesões (42), locais com estresse de cisalhamento baixo ou oscilatório, sobretudo localizados em bifurcações, nas curvaturas internas das artérias e locais de fluxo turbulento, são mais susceptíveis ao desenvolvimento das lesões ateroscleróticas, que determina como alteração inicial mudanças no padrão de expressão genética nas células endoteliais, ainda não totalmente compreendidas, mas que desencadeiam as fases subsequentes (42,43).

Considerando as artérias diretamente relacionadas a irrigação cerebral, as lesões mais frequentes são encontradas na bifurcação carotídea, envolvendo a origem da carótida interna, na carótida interna distal, envolvendo desde o segmento cavernoso ao comunicante e no segmento M1. Já na circulação posterior as placas são mais comumente encontradas na origem das artérias vertebrais e em sua porção distal (V4) e na origem e terço médio da artéria basilar (2,17). (Figura 1).

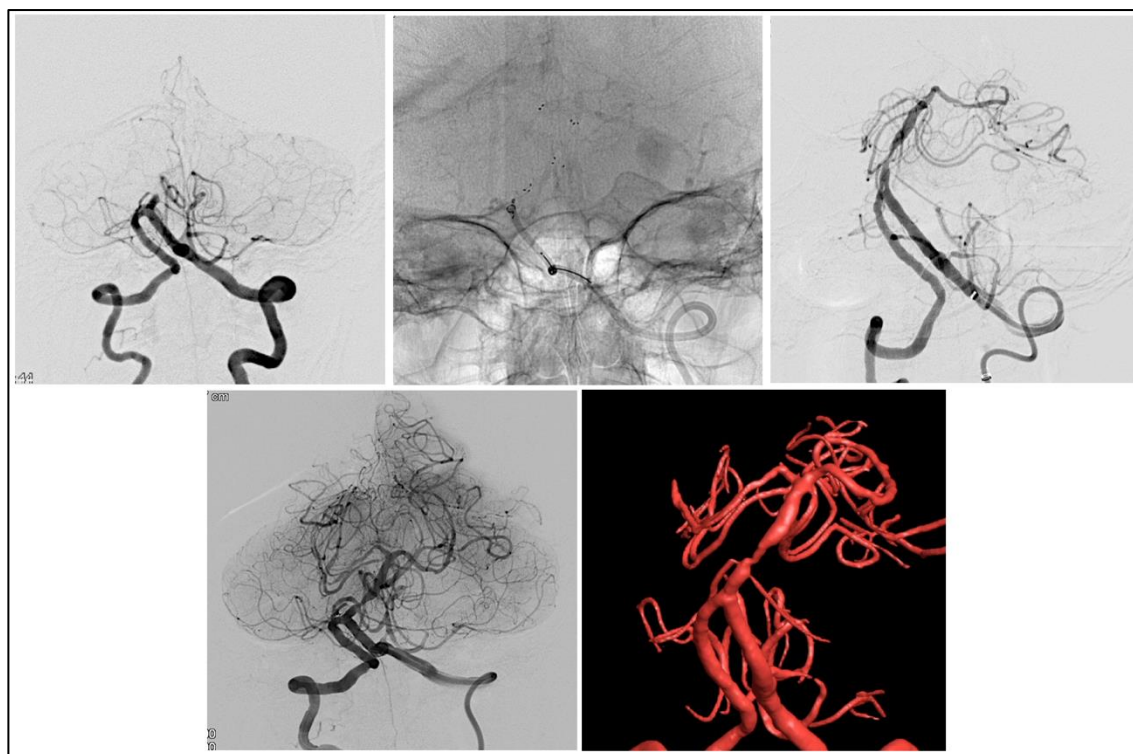


Figura 1. Paciente do sexo masculino com 68 anos, admitido com quadro de AVC agudo e oclusão da artéria basilar, realizada trombectomia, que evidencia a estenose no terço médio da artéria basilar causadora da oclusão.

A primeira alteração patológica observada na artéria, a chamada de estria gordurosa inicia-se com acúmulo de moléculas de LDL na íntima das artérias, as quais sofrem um processo de oxidação e agregação, desencadeando uma série de estímulos que de forma crônica acabam por ativar mecanismos imunes de resposta adaptativa, acabando por induzir as células endoteliais a expressar moléculas de adesão e quimiotaxia em sua superfície. A interação entre tais moléculas e os receptores nos monócitos estimulam sua adesão ao leito endotelial disfuncional e sua migração para as poções subendoteliais da parede arterial. (42,44)

Com a evolução da patologia o endotélio torna-se cada vez mais permeável, promovendo a expressão de proteínas capazes de se ligar a moléculas lipídicas pela placa aumentam ainda mais a capacidade de absorver e acumular o LDL pela placa. Tal

sequência além de contribuir para a explicação do caráter progressivo da doença sugere que níveis mais altos de LDL são necessários para desencadear a doença do que para sua progressão, o que é compatível com a ideia que altos níveis de LDL durante as primeiras décadas da vida aumentam o risco de desenvolvimento da doença aterosclerótica em décadas posteriores. (44,45)

No subendotélio, os monócitos transformam-se em macrófagos e captam moléculas de lipídios séricos, como a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) oxidadas, gerando aglomerados celulares cujo aspecto microscópico é descrito como de células espumosas.(46) Tais células acumulam-se na íntima até o ponto de se tornarem visíveis mesmo a olho nu, as chamadas estrias gordurosas ou xantomas. Essas lesões ainda são reversíveis se cessado o estímulo inicial e são encontradas desde o nascimento, provavelmente decorrentes de estímulos do organismo materno, vindo declínio em seu número nos anos seguintes da infância. (42)

Com o aumento natural da idade, o caráter evolutivo da patologia se manifesta e linha gordurosa se transforma em uma placa fibrosa, sendo este o aspecto mais encontrado em adultos e idosos. (12)

A placa fibrosa consiste em um núcleo de detritos celulares, lipídios extracelulares livres e cristais de colesterol sob uma “capa” de células espumosas, células musculares lisas modificadas, linfócitos e tecido conjuntivo, a marca principal de tal fase evolutiva é a presença deste conteúdo acelular lipídico, que determina aumento da espessura da camada intimal. Com o avançar do tempo macrófagos interagem com alguns desses depósitos lipídicos, sofrendo apoptose formando um núcleo central necrótico e levando à remodelação da placa e fibrose, neste ponto as lesões são chamadas de fibroateromas. (47)

As fases subsequentes envolvem a neoangiogênese a partir da vasa vasorum, desenvolvendo um sistema de pequenos e frágeis capilares, os quais são passíveis de extravasamento de proteínas do plasma e hemorragias, promovendo o rápido aumento do núcleo necrótico e a formação de áreas de fibrose, contribuindo para a redução do diâmetro do vaso. (47,48) Outro achado comum é a presença de calcificações, já que os remanescentes celulares e a matriz extracelular servem de base para a formação de aglomerados cálcicos, que por vezes expandem-se e terminam por representar a maior parte do volume da lesão. (42)

As placas ateroscleróticas geralmente aumentam lentamente ao longo de décadas sem apresentar sintomatologia, culminando em placas fibrosas estenosantes e lesões complicadas com calcificações e áreas de ruptura, frequentes em pacientes em idade avançada (após a quinta década), sendo responsáveis por uma série de consequências devastadoras de correntes de alteração perfusional e mesmo da oclusão da artéria. (12)

Durante seu processo de formação o vaso portador da lesão tende a sofrer um processo chamado de remodelamento, adaptando-se de forma que apesar do crescimento da lesão em sua parede, o diâmetro luminal permaneça razoavelmente mantido, até que a placa se torne realmente grande. (49) É por este motivo que exames como a arteriografia não são capazes de detectar precocemente as lesões, sendo possível o diagnóstico somente em fases mais avançadas da doença (12). Tal adaptação é limitada pelo crescimento contínuo da lesão e pela presença de fibrose, que progressivamente determina a estenose do segmento afetado até sua oclusão. (42) (Figura 2).

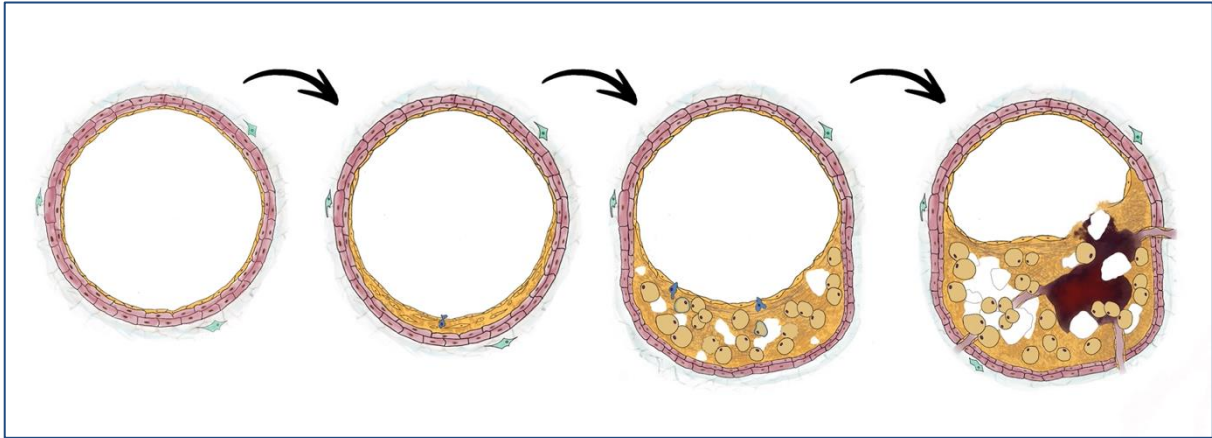


Figura 2. Progressão do desenvolvimento da lesão aterosclerótica: a) artéria normal; b) início da deposição de lipídios séricos no subendotélio, com migração de monócitos, nota-se que o remodelamento positivo mantém o calibre habitual da artéria; c) transformação dos macrófagos em células espumosas, formação da capsula fibrosa e de depósitos de cálcio, percebe o remodelamento negativo causando estenose da artéria; d) lesão complexa com neoangiogênese, focos de hemorragia e de ruptura da capsula fibrosa, expondo o conteúdo da placa ao lúmen arterial.

A oclusão da artéria deve ser entendida como um processo dinâmico, cujos determinantes são os mesmos da clássica tríade de Virchow: (1) Lesão endotelial; (2) Fluxo sanguíneo anormal; (3) Estado de hipercoagulabilidade. (42) Enquanto alguns dos próprios fatores de risco relacionados a DAIC podem por si só gerar um estado pró-trombótico sistêmico, como o tabagismo e a síndrome metabólica, a fina capa fibrosa que recobre o ateroma pode erodir-se devido a atividade inflamatória ou romper-se devido ao crescimento de seu núcleo, em ambas as situações a placa acaba por expor à corrente sanguínea toda uma gama de fatores trombogênicos, precipitando a formação de um trombo. (50,51) Algumas vezes, os trombos terminam por ser incorporados a estrutura da placa, que aumenta de tamanho, piorando o grau de estenose, em outras situações o trombo termina por ocluir a artéria, determinando isquemia do tecido a jusante caso não exista circulação colateral. (42,50)

4.1 MECANISMOS RELACIONADOS AO AVC E LOCALIZACAO DAS LESÕES

A evolução natural da estenose intracraniana leva ao AVC. Existem quatro principais mecanismos teóricos para o acidente vascular cerebral relacionados a DAIC: (1) hipoperfusão; (2) oclusão in-situ; (3) embolia e (4) extensão da placa sobre óstios de artérias penetrantes. Os mecanismos podem apresentar-se isolados, ou frequentemente combinados, (1,12) como por exemplo, quando a hipoperfusão impede a ação dos mecanismos anti-trombogênicos endógenos, favorecendo a isquemia em casos de embolia para uma artéria distal. (52–55)

4.1.1 Hipoperfusão

Mesmo sem trombose, a evolução da placa gradativamente ao longo dos anos e conseqüentemente a redução do calibre do lúmen vascular alteram a dinâmica do fluxo sanguíneo. O vaso pode se remodelar para se expandir inicialmente, mas invariavelmente a placa cresce e termina por restringir o lúmen vascular. O estreitamento leva à turbulência local e a hipoperfusão distal, levando à falha da perfusão para uma ou mais porções do cérebro. (42,52)

A turbulência e a velocidade de fluxo aumentada em casos de estenose grave aumentam ainda a tensão de cisalhamento no endotélio e estimulam a fissuração da placa, que por sua vez ativa plaquetas e fatores de coagulação, podendo desencadear a ocorrência da trombose aguda. (42,51)

Em pacientes com colaterais insuficientes, podem ocorrer os chamados AITs ou AVCs hemodinâmicos. Tipicamente, os sintomas como hemiparesia, disartria e afasia (na doença da circulação anterior) ou tontura, diplopia ou distúrbios visuais (na doença da circulação posterior), ocorrem de forma breve e estereotipada quando os pacientes estão

desidratados, fisicamente exauridos ou em momentos de variação brusca da tensão arterial, como ao se levantar rapidamente. (12)

Apesar da hipoperfusão e a embolia serem considerados mecanismos independentes de acidente vascular cerebral em pacientes com doenças arteriais oclusivas, os dois coexistem em pacientes com lesões oclusivas graves, (53) o que em parte pode ser explicado pelo fato de ambos os mecanismos estarem relacionados a características patológicas semelhantes, como uma placa aterosclerótica complicada projetando-se no lúmen levando a hipoperfusão do território a montante, que localmente pode formar êmbolos que migram para as artérias distais. (12,56)

Além disso em pacientes com múltiplos pequenos infartos em zonas de fronteira vascular e doença sub-oclusiva, acredita-se que na região com má perfusão, os êmbolos não são depurados, portanto, resultam em pequenos infartos. Assim, a embolia e a hipoperfusão contribuem sinergicamente na formação de lesões isquêmicas. (53,54,56,57) (Figura 3).

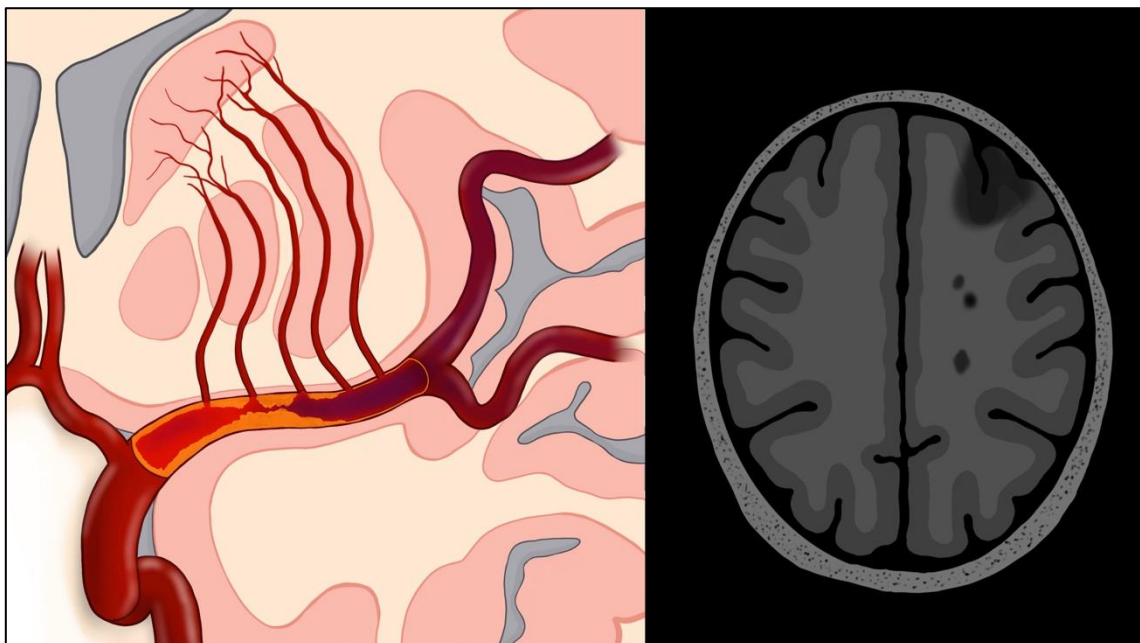


Figura 3: Placa causando estenose grave e hipoperfusão do território distal, com o respectivo padrão de lesões isquêmicas nas áreas de fronteira vascular esperado nos exames de imagem.

4.1.2 Oclusão in-situ

Como visto, o evento embólico inicia-se com a fissura da capa fibrosa rompendo a superfície endotelial da artéria expondo fatores teciduais trombogênicos e promovendo o desenvolvimento de um coágulo adjacente à placa. (42) Em contraste com a oclusão causada por um êmbolo de origem cardíaca, em casos de oclusão in-situ de lesões de evolução crônica, o território isquêmico raramente corresponde a todo o território nutrido pela artéria, graças a rede colateral que geralmente desenvolve-se secundaria a estímulos decorrentes da hipoperfusão ao longo da evolução da doença. (58,59) A extensão da área isquêmica e a sintomatologia dependerão de um delicado ajuste hemodinâmico, podendo em alguns casos manter-se inclusive assintomático ou com mínima repercussão para a funcionalidade do paciente. (59) (Figura 4).

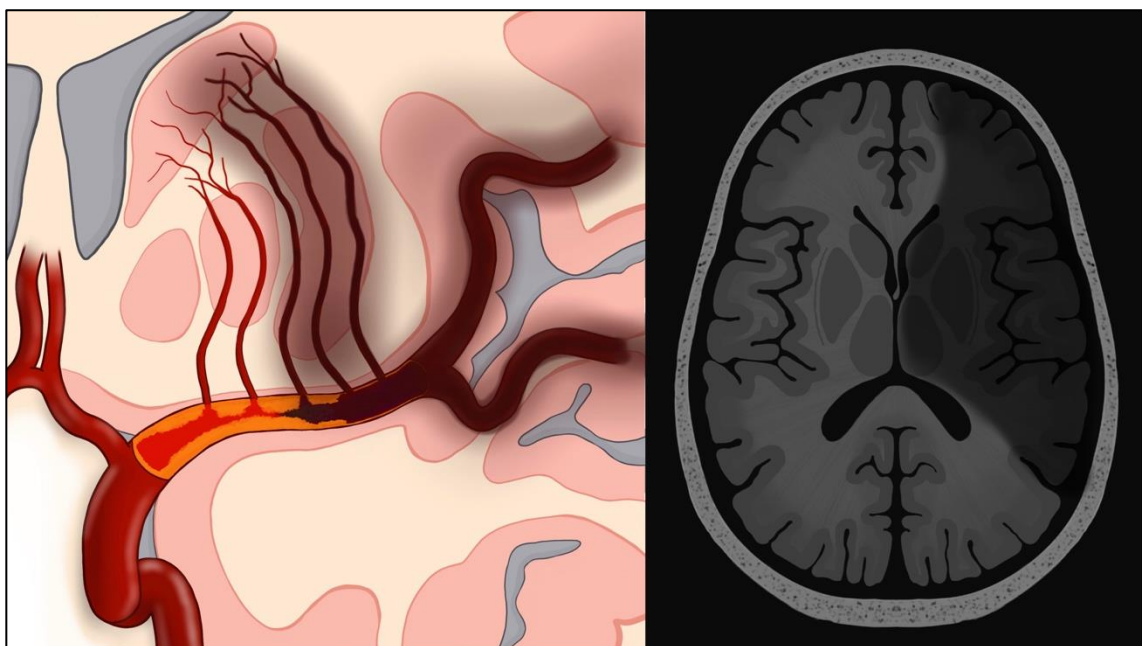


Figura 4. Esquema demonstrando oclusão arterial in-situ causada por placa de aterosmatose e achado esperado no exame de imagem com comprometimento de grande área de parênquima cerebral. A presença de circulação colateral pode afetar a área acometida.

4.1.3 Embolia de artéria-à-artéria

Além da possibilidade deste evento desencadear a oclusão local, é frequente a embolia secundária de artéria-à-artéria, pois o fluxo sanguíneo pode ser capaz de fragmentar pequenas porções de um trombo formado em sua superfície e transportá-lo para os ramos distais. Outro mecanismo possível é que a ulceração da superfície da placa seja fonte de detritos ateroscleróticos (embolia de colesterol) levados até vasos distais. (12,60)

Tais fragmentos, chamados de microêmbolos, podem ser detectados pelo Doppler transcraniano, pois sua migração através da artéria insonada produz sinais específicos de alta intensidade e curta duração que permitem sua quantificação. (60,61) A importância prognóstica dos microêmbolos já foi bem estabelecida, tendo correlação com o declínio cognitivo progressivo (60,61) e inclusive tendo sido usado em alguns estudos como o CLAIR, que utilizou a técnica para mensurar a redução na quantidade de microêmbolos contribuindo para estabelecer a superioridade da dupla-antiagregação em comparação com a monoterapia com AAS em pacientes com aterosclerose carotídea e intracraniana.(61,62).

O exame de ressonância magnética, em especial a sequência de difusão, também é particularmente útil na avaliação do mecanismo embólico no acidente vascular cerebral, sendo capaz de detectar mesmo pequenos infartos corticais de forma confiável, ainda que assintomáticos, podendo dar pistas sobre a presença de placas

ateroscleróticas instáveis precocemente (63). Tal avaliação é importante pois para a ocorrência de microêmbolos depende necessariamente da presença de placas volumosas, ainda que mais frequente em placas de maior extensão. (64)

Além disso, como citado anteriormente, déficits de perfusão subjacentes a estenoses graves provavelmente contribuem para o desenvolvimento de infarto embólico por meio do prejuízo da ação dos mecanismos anti-trombogênicos em êmbolos distais. (54,57) (Figura 5).

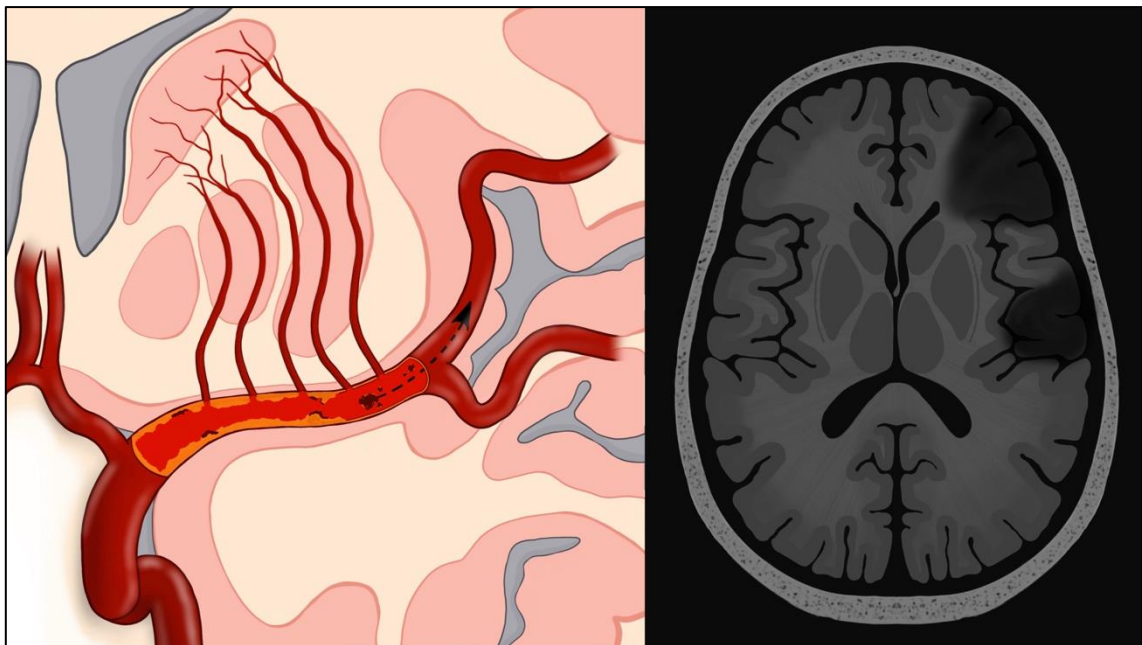


Figura 5. Embolia artéria-à-artéria. Pequenas fraturas na placa ou até mesmo o hipofluxo promovem a formação de trombos localmente, que podem desprender-se e ocluir artérias distais, de menor calibre.

4.1.4 Extensão da placa sobre os óstios das artérias perforantes

A extensão da placa sobre os óstios das artérias perforantes em torno do polígono de Willys constitui ainda outra diferença com relação a estenose extracraniana, pois devido a sua localização, mesmo placas menores podem cursar de forma

sintomática, determinando eventos isquêmicos em pacientes com doença ainda em estágio considerado inicial. (1,12)

A placa aterosclerótica na artéria intracraniana pode se projetar no orifício das perfurantes e ocluir o lúmen, causando um infarto subcortical, também dito lacunar. (12,65,66) Tais infartos correspondem a até 25% dos AVC de forma global (67) causando lesões que variam entre 2 e 20 milímetros, geralmente encontradas na substância branca profunda, gânglios da base e ponte. (68) Apesar de pequenas, as lesões lacunares não devem ser encaradas como de menor importância já que até 30% dos pacientes evoluem com algum grau de dependência, (69) e tem taxa de recorrência de até 25% em 5 anos. (70).

Este mecanismo do infarto lacunar é diferente da lipohialinose, o mecanismo aceito como mais frequente, em que ocorre um acúmulo de material hialino na camada média das artérias, acompanhada por hipertrofia da camada muscular, também relacionada a fatores de risco como hipertensão, diabetes e hiperlipidemia.(71,72) A lipohialinose determina pontos de estreitamento da artéria ao longo de seu curso, enquanto a extensão da placa afeta o óstio das artérias. A sobreposição dos fatores de risco torna muitas vezes difícil a diferenciação entre ambas as patologias ou mesmo o diagnóstico de sua ocorrência concomitante. (72)

Alguns autores no entanto, propõem que o infarto decorrente da oclusão do orifício de uma artéria perfurante por extensão da placa tende a possuir formato linear, estendendo-se desde o óstio até distalmente no parênquima, enquanto uma lacuna causada pela lipohialinose tenderia a originar uma lesão isolada, como uma ilha de tecido isquêmico profundamente no parênquima. (65,66) Além disso, os infartos lacunares causados por oclusão do óstio secundário a aterosclerose estariam associados a um curso clínico mais instável do que os causados pela lipohialinose. (66) (Figura 6).

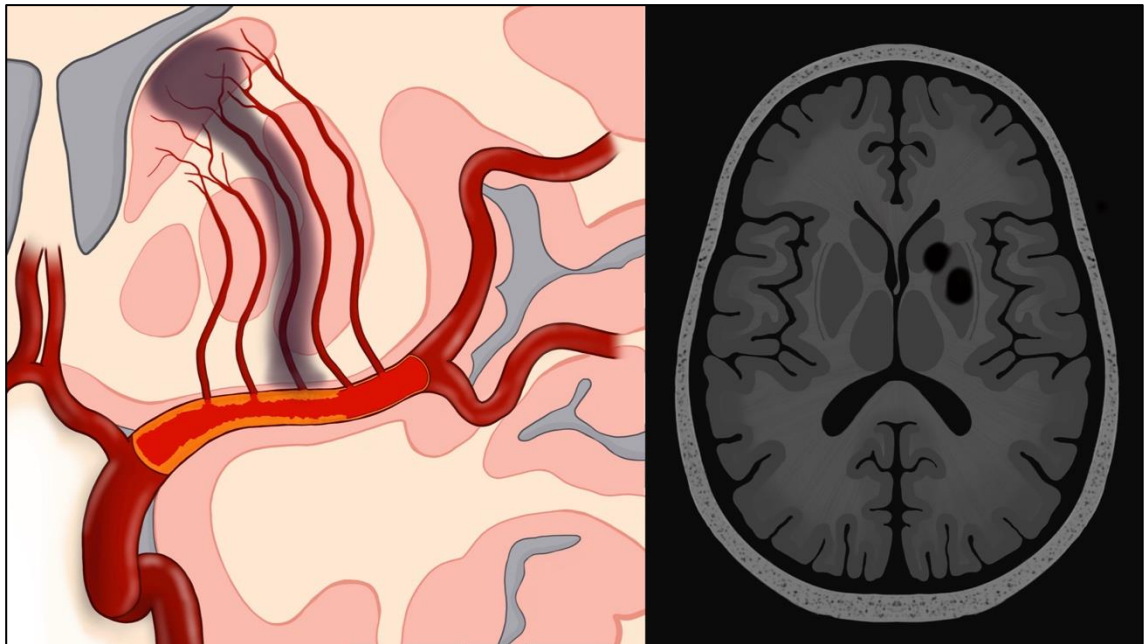


Figura 6. A progressão da placa pode levar à oclusão dos óstios das artérias perforantes, como no segmento M1 ou no tronco basilar, causando infartos lacunares, porém diferentemente da lipohialinose, tenderiam a acometer toda a extensão da artéria perforante.

Seguindo a linha de pensamento baseada nestes mecanismos, a fisiopatologia do AVC muitas vezes pode ser deduzida o por características presentes nos exames de imagem. Infartos isquêmicos em zonas de fronteira vascular sugerem hipoperfusão devido a suboclusão de uma artéria, já em eventos isquêmicos que delimitam uma área do parênquima em forma de cunha em territórios de artérias nutridoras específicas devem ser causados por mecanismo embólico. (12) Pequenos infartos (lacunares) em territórios profundos sugerem doença aterosclerótica em artérias perforantes. (12,65)

Um dado interessante é que alguns autores sugerem que a ocorrência de imagens sugestivas de mecanismos distintos de forma concomitante, como infartos corticais associados a lesões lacunares e a associação destes com lesões em áreas de fronteira vascular, possuem associação significativa com a presença de aterosclerose na

artéria cerebral média, deixando em segundo plano a etiologia cardioembólica ou aterosclerose carotídea. (65).

Outro dado interessante é que, em relação ao mecanismo etiológico do AVC, podemos afirmar que na circulação anterior, a maioria dos eventos isquêmicos cuja etiologia é a aterosclerose, possui mecanismo múltiplo, enquanto na circulação posterior predomina a oclusão de ramos por extensão da placa aterosclerótica. (73)

A localização das lesões ateromatosas é amplamente variável, dependendo da população estudada, sua faixa etária e o método diagnóstico. A estenose da carótida interna intra-craniana, mais especificamente do sifão carotídeo, apesar de ser um achado comum em pacientes idosos, (24) não deve ser negligenciado, uma vez que placas ateromatosas nesta topografia possuem alto potencial embólico (74) com prevalência de 21 a 25% dos pacientes em estudos que avaliaram a presença de estenoses intracranianas em pacientes que sofreram AVC.(75,76)

Muitos estudos populacionais limitam-se a investigar a presença de ateromatose na porção supraclinóide e no sistema vertebrobasilar, neste caso, considerando a circulação anterior, a maioria das lesões encontradas é descrita na artéria cerebral média, sendo inclusive também o local com o maior número de lesões em graus mais avançados (77,78).

Na circulação posterior, as localizações mais frequentes são a transição vertebrobasilar e porção média da artéria basilar. Pacientes com estenose de alto grau da artéria basilar apresentam alto risco de trombose local, com consequências devastadoras, (12,73) mas mesmo graus menores de estenose podem determinar a oclusão trombótica aguda de múltiplas perfurantes produzindo infartos pontinos, também com consequências graves. (81)

As demais artérias intracranianas como as artérias cerebelares e comunicantes anterior e posterior apresentam baixa frequência de lesões ateromatosas, fato talvez

explicado pelo menor estresse pressórico ao que artérias de menor calibre estariam submetidas, não sendo suficiente para desencadear a lesão inicial e sustentar seu desenvolvimento (82).

5 EXAMES DIAGNÓSTICOS

Cinco modalidades de imagem podem ser usadas para diagnosticar e caracterizar DAIC: Doppler transcraniano (DTC), o Doppler transcraniano colorido (DTCC), a angiografia por tomografia computadorizada (angioTC), angiografia por ressonância magnética (angioRM) e a angiografia por subtração digital (12,35). (Figura 7).

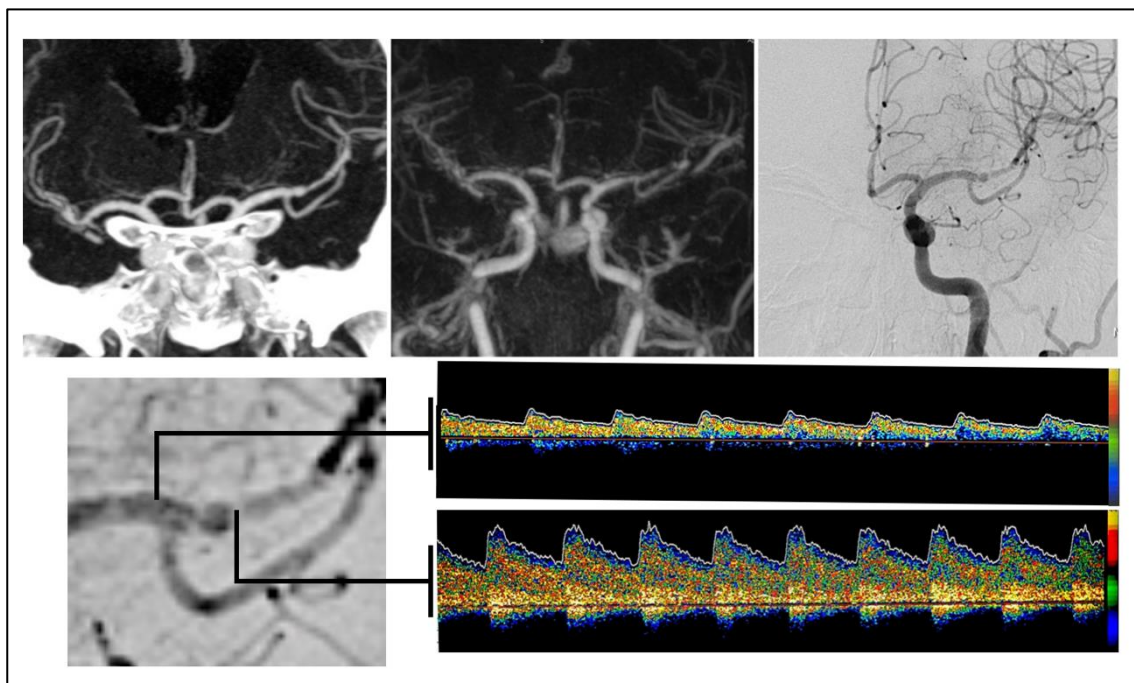


Figura 7. Métodos de imagem utilizados para diagnóstico e caracterização da DAIC, demonstrando uma estenose da divisão superior de M2 (dominante) de um mesmo

paciente, do sexo feminino, 77 anos, hipertensa. a) angioTC, b) angioRM, c) arteriografia d) ultrassom Transcraniano.

O DTC têm como vantagens ser um método não invasivo, não dependente de meios de contraste, seu baixo custo e a possibilidade de ser realizado a beira leito. Em contraponto, ao contrário da angiografia por ressonância magnética (AngioRM), angiografia por tomografia computadorizada (angioCT) e angiografia por subtração digital (DSA), a realização do exame de TCD depende do operador e questões anatômicas como o espessamento do osso temporal podem inviabilizar o exame, impossibilitando a análise intra-craniana pela restrição da janela acústica. (35)

As aplicações comuns do TCD incluem a detecção e avaliação de estenoses intra-cranianas, do vasoespasma após hemorragia subaracnóidea, trauma e neurocirurgia, teste de reatividade vasomotora, avaliação de morte encefálica, monitoramento intraoperatório de endarterectomia carotídea, cirurgias de revascularização miocárdica, dentre outros.(83)

O TCD oferece avaliação em tempo real da hemodinâmica cerebral e, utilizando ondas de baixa frequência, é capaz de detectar sinais microembólicos (MES) causados por estenose de grandes artérias ou microêmbolos como pequenos trombos e debris intraoperatórios durante intervenções carotídeas e cirurgia cardíaca, além de pequenas bolhas durante arteriografias. (83,84) Tal avaliação é preditosa do risco de recorrência de eventos isquêmicos em pacientes com estenose intra-craniana.(35)

Na detecção de estenose intracraniana utilizando-se como padrão ouro a arteriografia o TCD tem valores preditivos negativos de 72-86% e valores preditivos positivos de 36-66%. (35,85)

No exame ultrassonográfico o examinador baseia-se em parâmetros anatômicos, posição do transdutor, profundidade e direção do fluxo para determinar qual a artéria está sendo avaliada. Após isso, ajustes relativos ao ganho, volume da amostra e

escala devem ser utilizados de forma a maximizar a sensibilidade e precisão do método.

(86)

Comparado com o DTC, o ultrassom transcraniano com Doppler colorido (DTCC) pode identificar artérias cerebrais com mais rapidez e precisão, já que permite a visualização direta das estruturas e não somente na correlação com sua profundidade.

(87) A visualização da anatomia arterial permite o ajuste do ângulo de aferição da velocidade, sendo assim, a velocidade mensurada tende a estar mais próxima do valor real. (88)

A detecção de estenoses baseia-se sobretudo no aumento da velocidade de pico sistólico, mas parâmetros adicionais como a relação entre as velocidades de artérias de calibre semelhante e o padrão da onda também podem ser utilizados de forma adicional. (89)

Estudos mostram que, tanto o DTC quanto o DTCC podem ser usados como uma modalidade de imagem inicial para excluir pacientes sem DAIC, no entanto, valores preditivos positivos relativamente baixos requerem um teste de confirmação. (35)

A angiografia por cateter é a técnica mais antiga de imagem do sistema vascular de pacientes, datando de 1927, (12) sendo ainda hoje, o padrão ouro para a avaliação e quantificação da estenose intra-craniana, devido a sua maior resolução espacial entre todos os exames, permitindo a avaliação precisa da morfologia da lesão (90,91). (Figura 8).

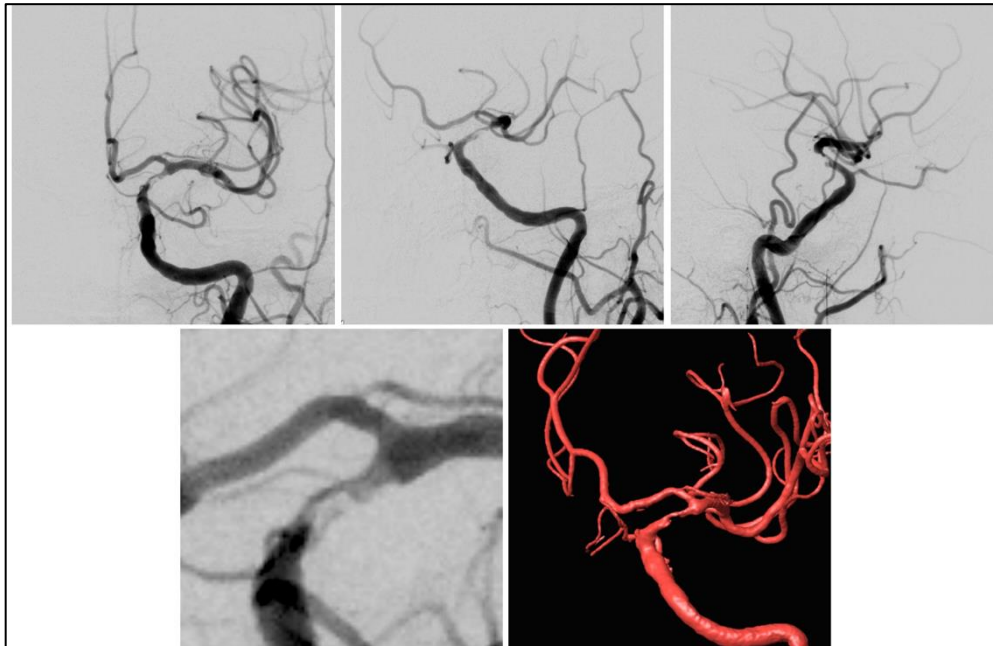


Figura 8. Paciente do sexo masculino, com 71 anos e histórico de hipertensão com suboclusão do segmento comunicante da artéria carótida interna esquerda. Nota-se a grande resolução da imagem, permitindo avaliar características da placa como irregularidades e ulcerações.

O grau de estenose é o parâmetro clinicamente mais significativo na avaliação da aterosclerose intracraniana, sendo um indicador chave de prognóstico, (92) assim um padrão de medição foi desenvolvido de forma a padronizar sua descrição, similar a medida utilizada para avaliação de estenose carotídea extracraniana. A estenose pode ser quantificada pela fórmula: $\% \text{estenose} = [1 - (\text{Destenose} / \text{Dnormal})] \times 100$. Onde, Destenose é o menor diâmetro na área de estenose e Dnormal é o diâmetro normal da artéria proximal a lesão. (Figura 9).

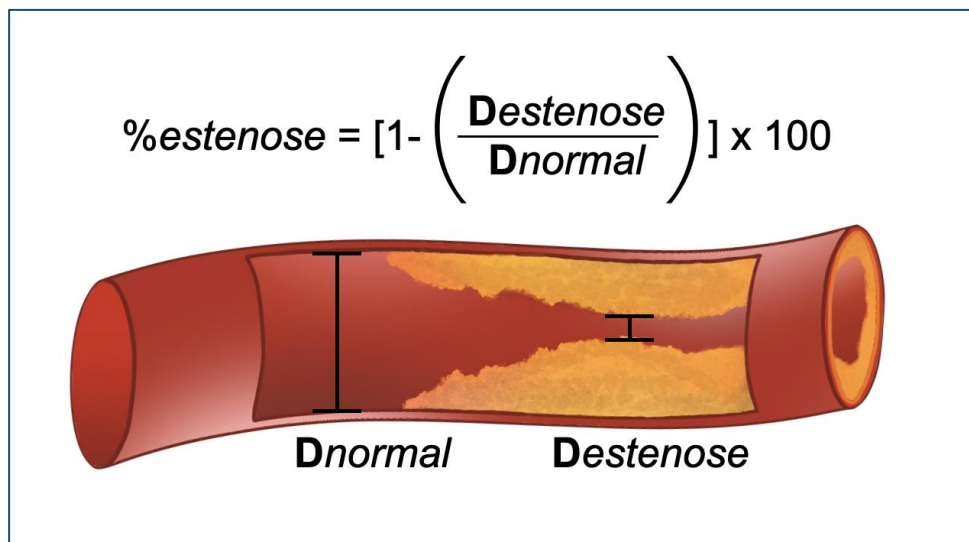


Figura 9. Cálculo do percentual de estenose, alternativamente, se o segmento proximal também apresentar doença, o segmento distal ou a artéria da qual se origina o segmento de interesse podem ser utilizados como base para o cálculo do diâmetro normal.

Além do grau de estenose, a arteriografia fornece ainda informações fisiológicas sobre a contribuição de fluxo ao parênquima distal da artéria, e a contribuição de vasos colaterais, por exemplo, por meio de anastomoses piais ou pelas artérias comunicantes, auxiliando na interpretação global da hemodinâmica cerebral. (17,91) (Figura 10).

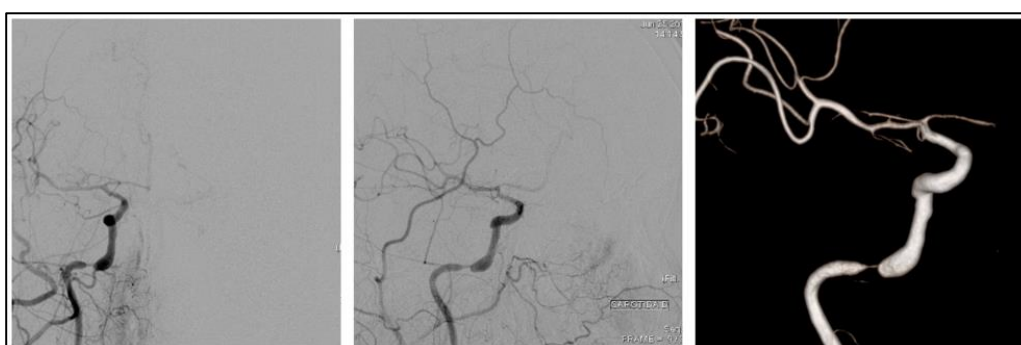


Figura 10. Estenoses do segmento petroso em a) AP; b) perfil e c) reconstrução 3D, de paciente do sexo masculino com 61 anos, hipertenso, e com histórico

de AVC, há lentificação com prejuízo da circulação distal superior ao segmento estenosado.

A principal desvantagem da arteriografia é a existência de um risco de déficit neurológico, visto que a formação de microêmbolos, especialmente em pacientes com vasculopatias, não é infrequente, apesar de na maioria das vezes assintomática. (93) O risco de déficit permanente é baixo, com estudos mostrando taxas entre 0,3 e 6,8%, (mesmo quando realizada por profissionais em treinamento). (94) Outras desvantagens da DSA incluem exposição à radiação ionizante, alergia ao material de contraste e complicações vasculares periféricas e do sítio de punção. (12)

A angiografia cerebral convencional é, portanto, o padrão ouro para o diagnóstico e quantificação da estenose luminal sendo capaz de precisar o percentual de estenose, que é um indicador chave de prognóstico assim como alguns aspectos morfológicos e hemodinâmicos, como a presença de úlceras no interior da placa aterosclerótica ou a presença de lentificação de fluxo distal a estenose, (91) porém por seu caráter invasivo e potenciais riscos é geralmente reservada para pacientes elegíveis para o tratamento endovascular.

A angiotomografia por sua vez, é considerado um exame minimamente invasivo, tendo como vantagens sua rápida realização, ampla disponibilidade, relativo baixo custo e boa resolução espacial(12), com menos distorção anatômica e menos sensível a artefatos de movimento do que a ressonância magnética, (91) mas possui o inconveniente do uso de contraste iodado, é mais susceptíveis a artefatos relacionados a calcificação de placas ou artefatos ósseos, e suscita preocupação relacionada a exposição repetida à radiação em casos que necessitem acompanhamento radiológico (45).

Estudos em que a angiografia por cateter foi utilizada como padrão mostraram que a angioCT é mais precisa do que a angioRM possuindo alta sensibilidade e

especificidade para detecção de estenoses iguais ou maiores que 50%, (91) podendo dispensar a necessidade de arteriografia em alguns casos (95).

Assim como a AngioRM a AngioTc conta com técnicas de pós-processamento de imagem, que auxiliam o radiologista na avaliação global da imagem. A primeira é a reformatação multiplanar (MPR), que pode criar visualizações em duas dimensões em múltiplos planos sem perda de informação, auxiliando a correta avaliação de segmentos tortuosos ou intraósseos. A segunda é a projeção de intensidade máxima (MIP), que soma camadas da aquisição, permitindo um melhor delineamento das estruturas vasculares e da extensão de calcificações, aumentando a sensibilidade do exame. (96)

Atualmente, o uso da angiotomografia não é recomendado para o diagnóstico de anormalidades cerebrovasculares na circulação distal, como vasculites ou aneurismas micóticos e também não é tão confiável quanto a DSA na determinação da presença de estenose em pequenas artérias. (97)

A ressonância magnética como conhecemos hoje foi desenvolvida na década de 1980 e desde então tem ganhado espaço com um infindáveis aplicações clínicas. O estudo por ressonância magnética tem a vantagem de fornecer informações adicionais, com uma análise mais detalhada do acometimento do parênquima cerebral. Trata-se de um exame não invasivo ou minimamente invasivo se considerada a injeção de contraste paramagnético, que tem como principais desvantagens a susceptibilidade a artefatos de movimento, a resolução espacial discretamente inferior a tomografia e a intolerância apresentada por alguns pacientes ao ambiente confinado, sobretudo em estudos vasculares, os quais demandam maior tempo para realização e são mais susceptíveis a artefatos, sendo necessário muitas vezes o apoio de um anestesista para sedação do paciente. (12,91)

Uma das sequências mais utilizadas para a aquisição de imagens angiográficas, chamada de Time Of Flight ou TOF, a qual dispensa o uso de contraste

paramagnético, é particularmente susceptível a artefatos devido ao baixo fluxo, sendo assim artérias pequenas ou com fluxo lento podem mimetizar estenoses, enquanto fluxos de alta intensidade como ao atravessar uma estenose podem fazer com que o grau de estenose seja subestimado (98) ou até mesmo mimetizar dissecções.(99)

No estudo SONIA a comparação entre o 3D-TOF e a arteriografia cerebral, mostrou que a ressonância magnética, possui um alto valor preditivo negativo, sendo, portanto, um teste confiável para excluir a doença, porém seu baixo valor preditivo positivo sugere a necessidade de um segundo exame para confirmar a presença de uma estenose. (90)

Recentemente, com o desenvolvimento de novas máquinas, sequências de aquisição de imagem e técnicas de processamento, popularizou-se o uso da ressonância não somente para avaliar o grau de estenose do lúmen arterial, mas também para o estudo da parede vascular, a chamada Vessel Wall MRI.

O nome na verdade se refere a uma série de diferentes de parâmetros operacionais e a aquisição de imagens de alta resolução, (100) uso de contraste e técnica de BlackBlood, em que se satura seletivamente o fluxo sanguíneo, melhorando a visualização da parede vascular (98). Dentre os parâmetros avaliados revisados em uma metanálise recente o remodelamento da parede vascular causando estreitamento luminal, irregularidades da superfície da placa, hiperintensidade T1 e realce da placa pelo meio de contraste, foram associados a ocorrência de eventos isquêmicos no território do vaso. O contraste da placa possivelmente é decorrente da neovascularização, processo inflamatório, e extravasamento de gadolínio, podendo ser sinal de ruptura capsula fibrosa. (101) Um estudo longitudinal descreveu uma taxa de recorrência de eventos isquêmicos cerebrais de aproximadamente 30% no território de uma placa com realce, contra somente 6,8% na sua ausência. (102)

A ressonância magnética permite ainda a aquisição de imagens que retratam a hemodinâmica no nível microvascular, com estudos dedicados a perfusão cerebral, uma grande vantagem em relação aos outros métodos, podendo fornecer uma visão global de causa e consequência. (12)

A técnica emprega a injeção intravenosa em bolus de um agente de contraste paramagnético que cria uma grande mudança de sinal à medida que o contraste avança pela vasculatura cerebral e percorre a microvasculatura do parênquima. Esta mudança de sinal é captada ao longo do tempo gerando parâmetros como o tempo de trânsito médio (MTT), tempo para o pico de contrastação (TTP), o Tmax (tempo necessário para o máximo de contrastação em uma área do parênquima, que se diferencia do TTP por realizar a análise em função da contrastação nas artérias), e o volume de sangue cerebral (rCBV) e o fluxo sanguíneo cerebral (rCBF). (103,104)

Os parâmetros de perfusão têm sido rotineiramente utilizados para orientar a terapia do AVC (105) e no tocante a estenose intra-craniana estudos tem mostrado que as medidas mais sensíveis para a avaliação de perfusão anormal seriam áreas com aumento do Tmax, que incluiria o tecido oligêmico benigno em vez de somente uma área de penumbra (106) e a redução do CBV. (107) Em um estudo recente, o mismatch core-penumbra utilizando-se respectivamente sequencias de difusão e perfusão ($T_{max} > 6s$) foi avaliado como preditor desfavorável em pacientes com AVC agudo NIH <15 (National Institute Health Stroke Scale) e evidência de estenose intracraniana $>50\%$ ou oclusão carotídea. Os pacientes foram então classificados como possuindo perfusão favorável ou desfavorável sendo o ponto de corte para desfavorável quando o volume do mismatch foi ≥ 15 ml, (volume utilizado em alguns estudos como critério para trombectomia mecânica) e então acompanhados por 90 dias. O seguimento demonstrou que tais pacientes, com padrão de perfusão desfavorável eram mais propensos a recorrência de eventos cerebrovasculares. (108).

Sendo assim, o estudo de perfusão pode ser utilizado como fonte de informações complementares na tomada conduta terapêutica de pacientes com estenoses graves, identificando melhor pacientes que se beneficiarão da angioplastia, já que a terapia medicamentosa não parece modificar de forma satisfatória o fator hemodinâmico. (1) (Figura 11).

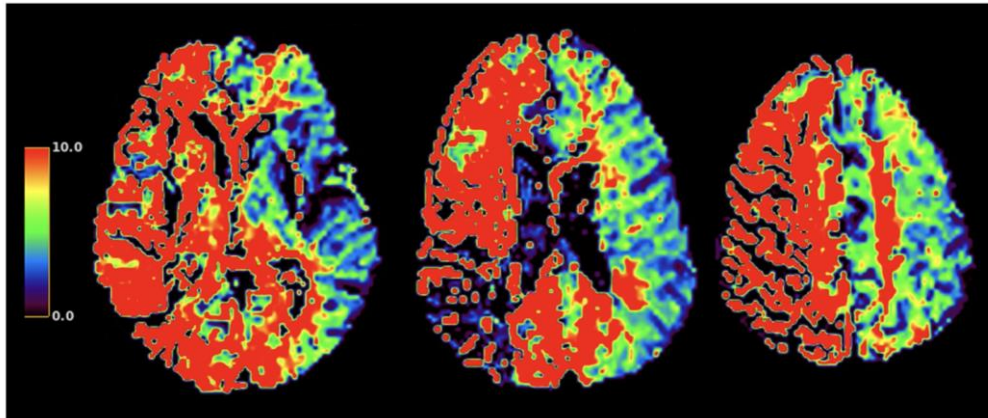


Figura 11. Estudo de perfusão por ressonância magnética, mostrando o grave efeito hemodinâmico causado pela estenose, com acentuado alargamento do Tmax (mesmo paciente da figura 10).

Por fim, a combinação de métodos não invasivos para avaliação de vasos intracranianos pode melhorar a sensibilidade e a especificidade da detecção da doença aterosclerótica intracraniana, mas tende a não ser a abordagem mais viável ou mais econômica, sendo a propedêutica ideal ainda tema de debate .(12)

6 TRATAMENTO CLÍNICO

Publicado em 2011, o estudo Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS) recrutou 451 pacientes com um AVC/AIT recente (<30 dias), que possuísem uma estenose sintomática graduada entre 70% à 99%. Após o recrutamento os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro grupo receberia o que foi estabelecido como a terapia médica agressiva, já no segundo, além da terapia médica seriam submetidos também a angioplastia e colocação de stent (Wingspan stent -Boston Scientific).

O estudo iniciou seu recrutamento em 2008, mas foi precocemente interrompido em 2011 quando uma análise mostrou que as taxas de AVC ou morte no grupo que recebia somente o tratamento médico agressivo mostraram-se significativamente menores. A terapia médica no SAMMPRIS constituía-se em dupla antiagregação plaquetária, com 325 mg de aspirina e 75 mg de clopidogrel por dia, rosuvastatina (com alvo em valores de LDL <70 mg/dL), anti-hipertensivos (com meta de pressão arterial sistólica <140 mm Hg, e <130 mm Hg para diabéticos), e modificação do estilo de vida com práticas de exercício físico, redução do peso e cessação do tabagismo. (13) Desde então o tratamento da DAIC tem utilizado como base esse conjunto de medidas, mesmo que, como já citado, exista uma alta taxa de recorrência de AVC/AIT (109).

6.1 Antiagregação plaquetária.

6.1.1 Dupla antiagregação.

A ativação e agregação plaquetária é um evento patogênico crucial no desenvolvimento do acidente vascular cerebral, sendo a inibição desse mecanismo a estratégia mais aceita de prevenção a formação de trombos.

A ativação e agregação das plaquetas depende do estado de ativação da glicoproteína IIb-IIIa, a qual por sua vez é regulada por um equilíbrio de sinais de ativação de receptores de ADP, trombina, tromboxano A2, inibidores sinais de óxido nítrico e receptores de prostaciclina (110). (Figura 12).

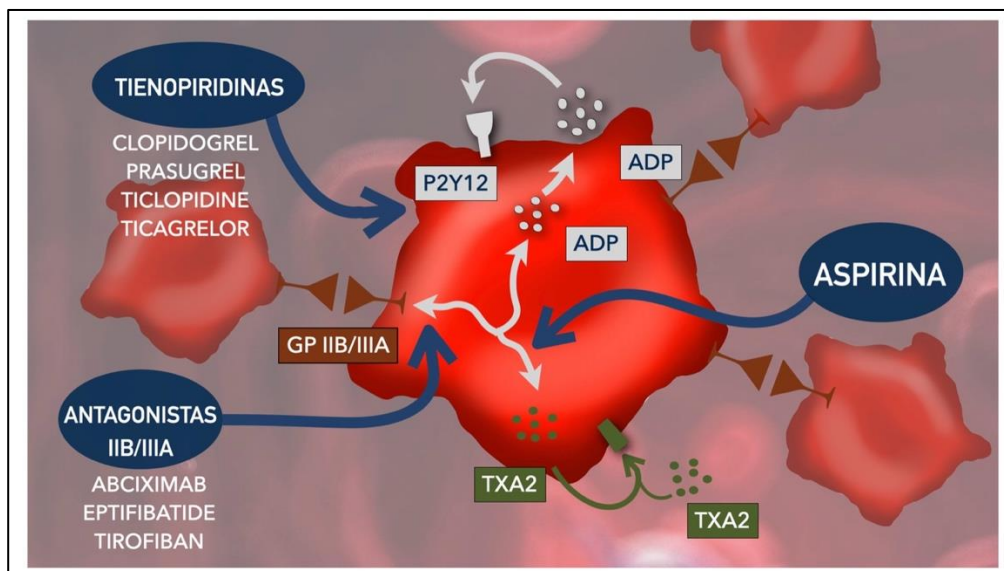


Figura 12. Mecanismos de ativação plaquetária e principais classes de drogas antiagregantes plaquetárias.

A utilização da aspirina no contexto da prevenção a eventos cardiovasculares teve seu início no final da década de 80, com base em ensaios clínicos da década de 70 e 80, que evidenciaram sua eficácia. Muitos estudos posteriores, com foco maior na aterosclerose coronariana e na doença carotídea extracraniana, como o Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE), Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO), Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Embolis in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS), Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event (CAPRIE), estes estudos acabaram por estabelecer as vantagens de seu uso combinado, visando bloquear as vias alternativas para ativação plaquetária. estabelecendo as bases do conceito da dupla-antiagregação. (12)

Como já citado anteriormente, a dupla antiagregação foi empregada em comparação com a monoterapia com AAS no estudo Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone for Reducing Embolization in Patients With Acute Symptomatic Cerebral or Carotid Stenosis (CLAIR), em 2010. Os pacientes com estenose intracraniana foram avaliados utilizando-se a Doppler trans-craniano na pesquisa por microembolos, evidenciando que nos pacientes nos quais foi instituída dupla terapia houve redução significativa dos sinais microembólicos detectados pelo Doppler. (62,111).

Mais recentemente os Trials Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) em 2013 e Platelet-Oriented Inhibition in New Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke (POINT) em 2018 debruçaram-se sobre a utilização da dupla antiagregação em pacientes com AVC minor e AIT de etiologia não cardioembólica. Foram utilizadas doses iniciais respectivamente de 300mg e 600 mg de clopidogrel, seguidas por doses de manutenção de 75 mg, já a aspirina foi utilizada no CHANCE com uma dose que variou de 75-300mg, enquanto no POINT utilizou-se uma dose de 50-325mg. Ambos demonstrando taxas menores de recorrência dos eventos isquêmicos a curto prazo com a manutenção da dupla-antiagregação plaquetária, [CHANCE: 8.2% contra 11.7%, Razão dos riscos (HR) 0.68, 95% (CI) 0.57–0.81; $p < 0.001$) e POINT: 5% contra 6.5%, (HR) 0.75, 95% (CI) 0.59–0.95; $p = 0.02$], mas a custo de um maior número de eventos hemorrágicos [0.9% vs 0.4%, (HR) 2.32, 95% CI 1.10–4.87; $p=0.02$]. (62,112). (62,112)

O clopidogrel no entanto, por tratar-se de uma pró-droga ativada pelo citocromo hepático P450(CYP), e tem uma ampla variabilidade interindividual de atividade, onde casos de resistência não são infrequentes, podendo pôr em risco a sobrevivência do paciente. (72,113) Neste contexto, novas pesquisas tem sido desenvolvidas, por exemplo, com o uso do prasugrel, uma tienopiridina de terceira geração capaz de inibir a ativação plaquetária pela via do ADP inibindo de forma irreversível o receptor P2Y₁₂, de forma

mais rápida e efetiva que o clopidogrel, o estudo Prasugrel and Clopidogrel in Japanese patients with ischemic stroke (PRASTRO) por exemplo, apesar de ainda em andamento já demonstra um perfil de segurança favorável a sua utilização (114), podendo no futuro tornar-se uma alternativa, ainda que, mais raramente, alguns casos de resistência também possam ocorrer.(115)

Por fim, não há consenso no regime de administração da aspirina e do clopidogrel, com muitos dos os estudos mais recentes utilizando doses de 300mg de aspirina e 75 mg de clopidogrel por 3 à 7 dias antes do procedimento, e manutenção por 6 meses a um ano após. (116–119)

6.1.2 Outros antiagregantes

O trial for Cilostazol in Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis (TOSS), avaliou o uso de cilostazol 200 mg e aspirina 100 mg em comparação com pacientes que tomaram apenas aspirina 100 mg, encontrando taxas menores de progressão das lesões ateroscleróticas em pacientes avaliados por AngioRm, provavelmente devido aos vasodilatadoras do cilostazol, mas o possível efeito na prevenção ao AVC não foi mensurado.(120) Em sua segunda versão (TOSS-2) onde os pacientes randomizados entre os grupos com dupla terapia cilostazol e aspirina e terapia com clopidogrel e aspirina não foram encontradas diferenças na progressão das placas entre os dois grupos. (121)

Já os estudos Acute Stroke or Transient Ischemic Attack With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes (SOCRATES) em 2016, e o Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Ticagrelor and Aspirin for Prevention of Stroke and Death (THALES) em 2020, estudaram as possíveis utilizações do Ticagrelor em pacientes vítimas de AIT.(122,123) No primeiro foi evidenciada a não superioridade do Ticagrelor

em monoterapia quando comparado à aspirina, sem diferenças no tocante a ocorrência de hemorragias, (122) mas uma análise de subgrupo realizada posteriormente apontou um possível benefício do uso do Ticagrelor com redução de eventos vasculares em pacientes com estenoses carotídeas ipsilateral de qualquer tipo, não sendo um resultado especificamente direcionado a DAIC [6.7% contra 9,6% (HR) 0,68, 95% (CI) 0.53–0.88; $p=0.003$]. (124)

Já o THALES comparou a associação Ticagrelor e aspirina com placebo e aspirina em pacientes com AVC isquêmico leve a moderado (NIH Stroke Scale ≤ 5), mostrou um risco menor de eventos vasculares no grupo que utilizou o Ticagrelor [5.5% contra 6.6%, (HR) 0,83, 95% (CI) 0.71–0.96; $p = 0.02$], porém com um risco de hemorragia grave maior, o que resultou na descontinuidade do estudo.(123)

6.2 Anticoagulação

A anticoagulação atualmente não é recomendada para prevenção de AVC secundário a estenose intracraniana. Dois estudos, o Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis (WASID) em 2005 e o Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT) em 2007 não encontraram diferença nos desfechos cerebrovasculares favoráveis quando comparados com a terapia com aspirina,(15,125) enquanto no WASID os desfechos desfavoráveis (hemorragia e morte) foram maiores no grupo que utilizou anticoagulantes. Ainda não existe literatura suficiente para justificar a introdução das novas gerações de anticoagulantes na terapia atual da estenose intra-craniana.(15)

6.3 Controle da Pressão Arterial e Glicemia

Análises posteriores do banco de dados do SAMMPRIS mostraram que a pressão arterial sistólica bem controlada (<140 mm Hg) estava associada a menos eventos vasculares,(13) fato concordante com dados do WASID que mostraram que a pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg estava associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte vascular(15), no entanto, acredita-se que um grupo específico de pacientes, em que exista prejuízo da hemodinâmica com hipoperfusão distal à estenose, possam se beneficiar de níveis mais elevados de pressão arterial.(1)

A hiperglicemia no AVC isquêmico relacionado a DAIC está presente não somente em sua fisiopatologia como também é associada a piores desfechos clínicos. Uma manutenção da HA1c <7% parece ser um alvo aceitável, visto que em estudos em que se tentou estabelecer grupos com alvos mais rigorosos de controle glicêmico, houve taxas maiores de hipoglicemia e outras complicações nestes grupos (17).

6.4 Controle do Colesterol

Desde que o Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), encontrou uma redução do risco de acidente vascular cerebral em 31% em pacientes que reduziram em até 50% os níveis séricos de LDL com alvos em valores <70mg/dL a utilização de dessas medicações tornou-se parte definitiva da terapêutica na prevenção secundária do AVC [(HR) 0.69, 95% (CI) 0.55-0.87, P=0.0016]. (126)

Análises dos bancos de dados do WASID e do SAMMPRIS também mostraram uma tendência de benefício com LDL-C <70 mg/dL, com menores desfechos negativos cerebrovasculares nestes grupos. (17)

7 TRATAMENTO INTERVENCIONISTA

Apesar da terapia médica, as taxas de recorrência anual dos eventos cerebrovasculares mantiveram-se altas, levando ao desenvolvimento de terapias alternativas, incluindo a angioplastia intra-craniana, com as primeiras intervenções datando da década de 80, e em 2005 o Food and Drug Administration (FDA), órgão regulatório americano, aprovou o uso do Wingspan Stent System (Boston Scientific) para pacientes com histórico de estenose intra-craniana entre 50% to 99% com recorrência de eventos cerebrovasculares a despeito da terapia médica, com estudos na época demonstrando taxas de complicações periprocedimento entre 4.4% e 9.6%. (1)

A partir disto, dois estudos tentaram demonstrar a utilidade da angioplastia intracraniana. O Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS), que selecionou pacientes entre 2008 e 2011 com estenose intracraniana (70%-90%) nos quais houve um evento isquêmico menor (AIT ou AVC com NIH<5) recente e os distribuiu de forma a receber tratamento médico agressivo ou a associação deste tratamento com o a angioplastia e colocação de stent Wingspan. (13)

De forma semelhante o Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Stroke Therapy (VISSIT) entre 2009 e 2012, distribuiu pacientes com estenose intracraniana sintomática $\geq 70\%$ que tivessem tido om AIT ou AVC recente entre um grupo que receberia somente a terapia médica e outro que além da terapia medica seria também submetido a angioplastia com o stent expansível por balão PHAROS Vitesse (BioClinica Inc.) (14).

Ambos os estudos foram interrompidos precocemente, devido aos resultados parciais que mostraram uma taxa maior de complicações com hemorragia e morte nos

grupos com tratamento intervencionista. No VISSIT as taxas comparando respectivamente o grupo que recebeu o Stent e o grupo que utilizou somente o tratamento médico foram de respectivamente 24% contra 9% em 30 dias e 36% contra 15% no período de um ano, (14) e no SAMMPRIS 14,7% contra 5,8% em 30 dias e de 19,7% contra 12,6% no período de um ano. (127). Curiosamente as taxas de complicações periprocedurais em ambos os estudos foram substancialmente mais altas do que as previamente reportadas, inclusive mais altas do que o estudo que validou a aprovação do Wingspan pelo FDA, suscitando críticas sobre a seleção de pacientes e técnica dos intervencionistas e fazendo com que um estudo de vigilância pós-comercialização fosse iniciado, o Wingspan Stent System Post Market Surveillance (WEAVE). (119)

O WEAVE selecionou pacientes com DAIC sintomática, com lesões de 70%-99%, com evento isquêmico recorrentes mesmo em uso de terapia médica, sendo realizado o procedimento após, no mínimo, 8 dias após o último evento cerebrovascular, período no qual o paciente foi mantido com doses de 325 mg de aspirina e 75mg de clopidogrel.

O estudo se beneficiou ainda de algumas críticas ao SAMMPRIS, resultando em uma taxa de desfechos negativos em 30 dias de apenas 4,5%. (119) Algumas críticas feitas ao SAMMPRIS direcionaram-se a pouca experiência dos intervencionistas, fato que estaria associado a um índice elevado de acidentes com perfurações durante os procedimentos. De fato, o WEAVE contou com intervencionistas com uma experiência média de 37 stents prévios, enquanto no SAMMPRIS a média foi de somente 10 stents prévios como de experiência, não necessariamente para o tratamento de estenoses. O fator experiência deve ser destacado, uma vez que não houve complicações periprocedurais nos casos realizados por intervencionistas participantes do WEAVE com experiência de mais de 50 casos. (17)

Outra crítica foi em relação a inclusão de pacientes sem diferenciação do mecanismo do AIT/AVCs subjacente ao recrutamento, com pacientes que haviam sofrido eventos cerebrovasculares relacionados as artérias perforantes tendo sido incluídos no estudo. Dos 33 AVCs periprocedurais, 23 (69,7%) foram isquêmicos, sendo que destes 12 (52%) foram infartos lacunares. O benefício da angioplastia em paciente com doença das artérias perforantes é questionável, já que além de não alterar a causa do AVC nestes pacientes, oferece um risco extra, já que a angioplastia baseia-se na restauração do diâmetro arterial empurrando a placa contra a parede da artéria, o que pode levar a oclusão de ramos perforantes pelo chamado efeito “snow plowing” (128,129). (Figura 13).

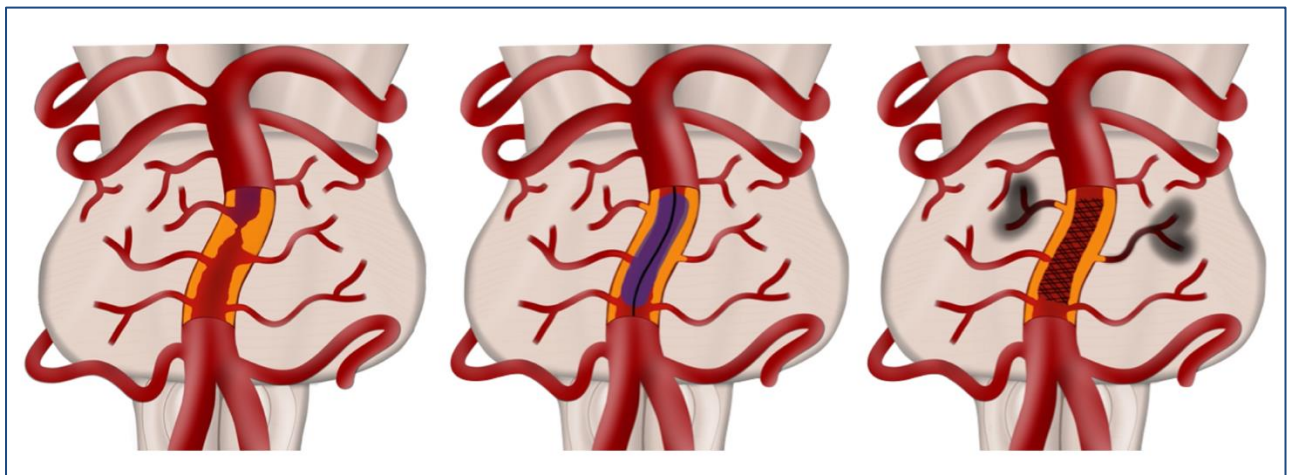


Figura 13. Esquema demonstrando o efeito “snow plowing” a) placa no terço médio da artéria basilar, com estenose crítica; b) balonamento da lesão, “empurrando” parte do conteúdo gorduroso contra o ostio das artérias perforantes; c) a oclusão das perforantes causa infartos no tronco cerebral, um desfecho potencialmente desfavorável a da melhoria do calibre da artéria.

Outro estudo randomizado, o Randomized Controlled Trial of Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis - Endovascular Versus Medical Therapy in a Chinese population, comparou angioplastia e colocação de stent com o tratamento médico em pacientes chineses com estenose $\geq 70\%$ da artéria cerebral média, também empregava intervencionistas com larga experiência prévia em angioplastia para DAIC e excluiu pacientes com AIT/AVC recente, não encontrou diferença nas taxas de AIT/AVC durante

o seguimento entre os grupos que receberam somente o tratamento médico padrão e a angioplastia. (130)

Outro fato observado neste estudo chinês e no WAVE é que há uma tendência a obter-se melhores resultados se a angioplastia não for realizada próxima ao evento isquêmico, medida não utilizada no WASID. (1) A distância entre o evento isquêmico cerebrovascular no WEAVE e a angioplastia foi ≥ 7 dias, (119) enquanto no Randomized Controlled Trial of Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis foi de pelo menos 3 semanas, (130) além do que, ambos limitaram a angioplastia a pacientes que já estavam em uso da terapia médica agressiva. Outros estudos como Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA) em 2004 e o Apollo Stent for Symptomatic Atherosclerotic Intracranial Stenosis (ASSIST) em 2007 também evitaram a realização da intervenção próxima ao evento isquêmico, com uma média de 72 dias no SSYLVIA e de 19,5 dias no ASSIST, fato que acredita-se ter contribuído para as também menores taxas de complicação em relação ao WASID (6,6 e 6,5%, respectivamente). (116,118). Devido a isso tem sido defendido que se possível um intervalo de ao menos 7 dias deve ser utilizado entre o evento isquêmico e a angioplastia, sugerindo que o infarto recente serviria como um fator indicativo de uma instabilidade da placa, aumentando a chance de re-ruptura e embolia distal. Além disso a reperfusão precoce também pode aumentar o risco de hemorragia pela reperfusão de capilares fragilizados pela isquemia, o que ainda se somaria a utilização antiplaquetário e heparina IV de procedimento. (17)

Recentemente, no Solitaire AB stent-angioplasty for stenoses in perforator rich segments, publicado em 2022, um estudo unicêntrico que focou na realização de angioplastia em seguimentos com abundância de segmentos perfurantes, como a basilar e a cerebral média, os autores também optaram por intervalos de ao menos 3 semanas antes da angioplastia, realizada por intervencionistas com larga experiência, e sugeriram

que a escolha de um sistema de entrega mais simples e com menos trocas contribuiu na taxa de complicações, que mesmo em seguimento tradicionalmente relacionados a piores desfechos manteve-se em 3,1%. Nestes seguimentos, a angioplastia com balão antes do posicionamento do stent foi realizada lentamente e de forma a cobrir toda a lesão, com o diâmetro do balão sendo correspondente ao diâmetro distal do vaso. (131) Alguns autores porém defendem que nestes casos, junto aos óstios das perfurantes a angioplastia deva ser realizada de forma submáxima, limitando-se a 60%-80% do diâmetro arterial normal. (17)

Por fim, um exemplo de como a má seleção de pacientes pode ter contribuído para a alta taxa de complicações no SAMMPRIS, o China Angioplasty and Stent for Symptomatic Intracranial Severe Stenosis (CASSISS), publicado em 2016, que contou com critérios rigorosos de seleção de pacientes e intervencionistas, manteve uma taxa de eventos cerebrovasculares ou morte de 2% em 1 mês. Neste estudo, pacientes cuja sintomatologia prévia eram infartos de perfurantes foram excluídos, a intervenção ocorreu no mínimo 3 semanas do último evento cerebrovascular e contou com intervencionistas com experiência de menos 30 angioplastias intracranianas prévias. (117)

Finalmente, não há estudos comparando a eficiência e segurança entre os diferentes neurostents atualmente disponíveis, mas parecemos nos aproximar de um consenso sobre as indicações para o procedimento. Estas indicações incluiriam pacientes já em uso do dito tratamento médico agressivo com eventos isquêmicos refratários distais a estenose e evidências de hipoperfusão cerebral, devendo ser realizada em pelo menos uma semana após o último AVC/AIT e sob regime de dupla-antiagregação.

8 TROMBECTOMIA MECÂNICA

A história natural da estenose intracraniana tem como via final o AVC, (FIG) sendo responsável por até um terço dos casos em casuísticas diversas, especialmente nos grupos de risco (como negros, orientais, idosos e portadores de comorbidades).

Deve-se suspeitar de estenose subjacente sempre que houver evidência tomográfica de calcificações na topografia do vaso ocluído e oclusões do sistema vértebro-basilar. (17,132) Em relação a circulação anterior o local mais frequentemente associado a oclusão secundária a estenose é o segmento M1, contabilizando aproximadamente 88% dos casos nos quais foi necessária terapia de resgate durante a trombectomia (77). (Figura 14).

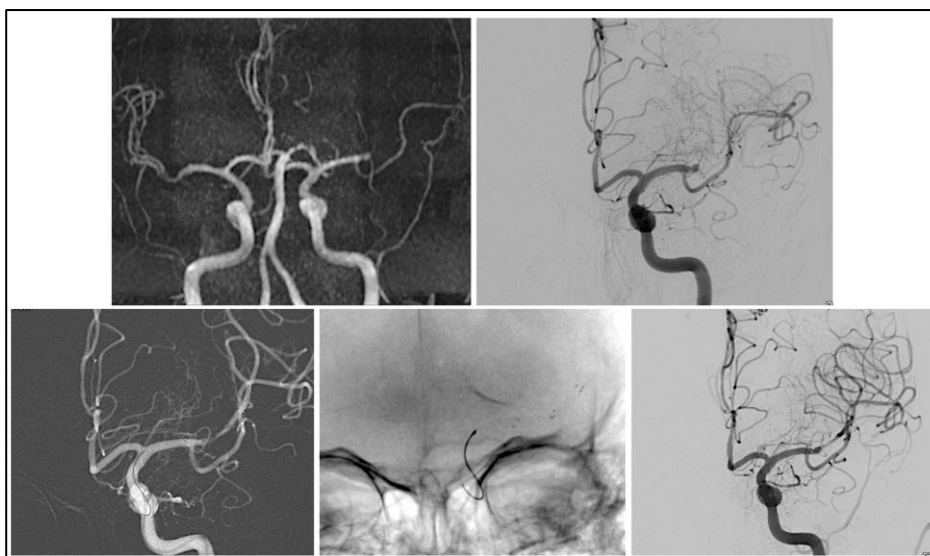


Figura 14. Paciente com AVC agudo intra-hospitalar. Realizada RM em protocolo otimizado e imediata trombectomia com revascularização. Na linha superior: a) RM mostrando obstrução na divisão superior de M2. b) Arteriografia com injeção na ACIE, pré-trombectomia c) Posicionamento do stentriever d) Stentriever posicionado e) Arteriografia pós-trombectomia, mostrando recanalização do ramo arterial, o qual mantém a área de estenose, paciente evoluiu com reversão dos déficits (NIH=0).

A suspeita de estenose subjacente não altera o manejo medicamentoso da fase aguda do AVC, e no tocante a terapia intervencionista não está claro qual técnica de

trombectomia seria mais eficaz para a abordagem inicial. Alguns intervencionistas defendem que os stentriever são mais eficazes, além de seu benefício em demonstrar a extensão e a gravidade da estenose através do grau de abertura do stentriever durante o procedimento.

Os que defendem cateteres de aspiração como a primeira abordagem vêm vantagens em remover o trombo sem a necessidade de manipular e transpassar o segmento estenótico. (17)

Para evitar erros diagnósticos causados por possível vasoespasmó por manipulação da artéria, sugere-se aguardar e repetir a arteriografia após 10-20 minutos antes da tomada de decisão. A angioplastia pode então ser considerada em paciente que possuem estenoses fixas >70%, estenoses causando lenhificação do fluxo distal ou re-occlusão de repetição.

A partir daí uma dose em bolus inicial de antiagregantes plaquetários pode ser feita via sonda nasogástrica, ou intravenosa, e procede-se com a implantação do neurostent, com estudos iniciais demonstrando boa segurança em sua administração e elevando em aproximadamente 23% a taxa de sucesso com TICI2b/3 nesse grupo. (132)

9 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar dos esforços na construção de modelos de tratamentos clínicos ao paciente portador de estenose intracraniana, a alta taxa de incidência e recorrência de eventos cerebrovasculares nos mostra o quão longe estamos de uma terapêutica ideal (1,10,13), neste sentido, o tratamento endovascular tem retornado às mesas de discussão.

Os problemas relacionados as angioplastias durante os estudos iniciais nos anos 2000 devem-se principalmente ao limitado conhecimento da fisiopatologia da doença na época e a questões intrínsecas ao material utilizado, como stents de perfil mais alto e limitada manobrabilidade, características indesejáveis num ambiente de vasos delicados e tortuosos, além do que, seu mecanismo de expansão, geralmente com utilização de balões, não respeita a curvatura natural da artéria a ser tratada, resultando em mau acoplamento a parede ou mesmo na lesão do vaso. (12)

Os stents do passado necessitavam ainda de múltiplas trocas aumentando o risco de lesão inadvertida de ramos perfurantes, muitas vezes invisíveis à arteriografia, causa de grande parte dos desfechos hemorrágicos perioperatório, limitando sua utilização a principalmente a estenoses da circulação posterior e em segmentos pobres em perfurantes, como o segmento V4, por alguns intervencionistas (133).

Os problemas citados foram em sua maioria resolvidos ou atenuados com o desenvolvimento de uma nova geração de stents, autoexpansíveis, de baixo perfil e alta manobrabilidade, mantendo boa força radial e com sistemas de entrega mais leves, com necessidade de menor número de trocas. Esses sistemas continuam a evoluir, e no futuro podem tornar ainda mais segura a angioplastia de vasos distais.

Apesar disso, alguns problemas podem persistir, como a reestenose de um segmento tratado, uma causa importante de desfechos desfavoráveis, sendo a possibilidade de uso de stents farmacológicos uma boa perspectiva futura (17).

Ferramentas como o estudo perfusional e os protocolos de estudo da parede vascular trazem ainda uma nova possibilidade de estratificação e seleção dos pacientes, direcionando a terapia endovascular aos grupos que realmente possuem ganho potencial com a realização do procedimento. Além disso, atualmente compreendemos melhor a fisiopatologia da doença, e o melhor momento para intervir, o que reduziu as taxas de complicação anteriormente associadas a angioplastia, mantendo a terapia endovascular

como parte do arsenal terapêutico, que quando bem indicada pode ser capaz de alterar de forma significativa o curso da doença.

4 BIBLIOGRAFIA

1. YAGHI, S. et al. Intracranial Atherosclerotic Disease Mechanisms and Therapeutic Implications. *STROKE*, v. 50, p. 1286–1293, 8 abr. 2019b.
2. HURFORD, R. et al. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 5, p. 413–421, maio 2020.
3. WONG, L. K. S. Global burden of intracranial atherosclerosis. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, v. 1, n. 3, p. 158–159, ago. 2006.
4. GORELICK, P. B. et al. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*, v. 39, n. 8, p. 2396–2399, ago. 2008.
5. SACCO, R. L. et al. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, v. 26, n. 1, p. 14–20, jan. 1995.
6. QURESHI, A. I. et al. Stroke in young black patients. Risk factors, subtypes, and prognosis. *Stroke*, v. 26, n. 11, p. 1995–1998, nov. 1995. 7. Weisberg LA. Clinical characteristics of transient ischemic attacks in black patients. *Neurology*. setembro de 1991;41(9):1410–4.
8. WITYK, R. J. et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke*, v. 27, n. 11, p. 1974–1980, nov. 1996.

9. DOLAN, H. et al. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Annals of Neurology*, v. 68, n. 2, p. 231–240, ago. 2010.
10. BANERJEE, C.; CHIMOWITZ, M. I. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circulation Research*, v. 120, n. 3, p. 502–513, 3 fev. 2017.
11. HOLMSTEDT, C. A.; TURAN, T. N.; CHIMOWITZ, M. I. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet neurology*, v. 12, n. 11, p. 1106–1114, nov. 2013.
12. KIM, J. S.; CAPLAN, L. R.; WONG, K. S. L. *Intracranial Atherosclerosis*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009..
13. CHIMOWITZ, M. I. et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 11, p. 993–1003, 15 set. 2011.
14. ZAIDAT, O. O. et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA*, v. 313, n. 12, p. 1240–1248, 24 mar. 2015.
15. CHIMOWITZ, M. I. et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 13, p. 1305–1316, 31 mar. 2005.
16. KASNER, S. E. et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*, v. 113, n. 4, p. 555–563, 31 jan. 2006.
17. TEKLE, W. G.; HASSAN, A. E. *Intracranial Atherosclerotic Disease: Current Concepts in Medical and Surgical Management*. *Neurology*, v. 97, n. 20 Suppl 2, p. S145–S157, 16 nov. 2021.
18. WANG, Y. et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke*, v. 45, n. 3, p. 663–669, mar. 2014.
19. DING, X. et al. Different risk factors between intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis in Asian population: a systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Neuroscience*, v. 124, n. 11, p. 834–840, nov. 2014
20. MATSUI, R. et al. A Prospective Study of Asymptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis in Neurologically Normal Volunteers in a Japanese Cohort. *Frontiers in Neurology*, v. 7, p. 39, 22 mar. 2016
21. HAN, Y. et al. Risk Factors for Asymptomatic and Symptomatic Intracranial Atherosclerosis Determined by Magnetic Resonance Vessel Wall Imaging in Chinese Population: A Case–Control Study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 18, p. 61–70, 12 jan. 2022
22. NAHAB, F. et al. Prevalence and Prognosis of Coexistent Asymptomatic Intracranial Stenosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, v. 39, n. 3, p. 1039–1041, mar. 2008.
23. MAZIGHI, M. et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*, v. 39, n. 4, p. 1142–1147, abr. 2008.

24. BOS, D. et al. Intracranial Carotid Artery Atherosclerosis. *Stroke*, v. 43, n. 7, p. 1878–1884, jul. 2012
25. PARK, K.-Y. et al. Prevalence and Risk Factors of Intracranial Atherosclerosis in an Asymptomatic Korean Population. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, v. 2, n. 1, p. 29–33, mar. 2006..
26. UEHARA, T.; TABUCHI, M.; MORI, E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese. *European Journal of Neurology*, v. 12, n. 3, p. 218–222, mar. 2005.
27. TURAN, T. N. et al. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*, v. 115, n. 23, p. 2969–2975, 12 jun. 2007.
28. BANG, O. Y. et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology*, v. 65, n. 2, p. 296–298, 26 jul. 2005.
29. CHATURVEDI, S. et al. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology*, v. 69, n. 22, p. 2063–2068, 27 nov. 2007.
30. FELDMANN, E. et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease. *Neurology*, v. 40, n. 10, p. 1541–1545, out. 1990.
31. GORELICK, P. B. et al. Racial differences in the distribution of posterior circulation occlusive disease. *Stroke*, v. 16, n. 5, p. 785–790, out. 1985.
32. KULLER, L.; REISLER, D. M. An explanation for variations in distribution of stroke and arteriosclerotic heart disease among populations and racial groups. *American Journal of Epidemiology*, v. 93, n. 1, p. 1–9, jan. 1971.
33. SURI, M. F. K.; JOHNSTON, S. C. Epidemiology of intracranial stenosis. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, v. 19 Suppl 1, p. 11S–6S, out. 2009.
34. VOIGT, S. et al. Sex differences in intracranial and extracranial atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, v. 16, n. 4, p. 385–391, jun. 2021.
35. JENG, J.-S.; TANG, S.-C.; LIU, H.-M. Epidemiology, diagnosis and management of intracranial atherosclerotic disease. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, v. 8, n. 10, p. 1423–1432, out. 2010.
36. REEVES, M. J. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet neurology*, v. 7, n. 10, p. 915–926, out. 2008.
37. KIM, Y.-S. et al. Gender differences in risk factors for intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatic subjects. *Gender Medicine*, v. 8, n. 1, p. 14–22, fev. 2011.
38. FRÉNEAU, M. et al. Why Are Women Predisposed to Intracranial Aneurysm? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, 2022. 39. Krejza J, Arkuszewski M, Kasner SE, Weigele J, Ustymowicz A, Hurst RW, et al. Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size. *Stroke*. abril de 2006;37(4):1103–5.

40. HANSEN, F. et al. Diameter and compliance in the human common carotid artery — variations with age and sex. *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 21, n. 1, p. 1–9, 1 jan. 1995.
41. YANG, W.; WONG, K.; CHEN, X. Intracranial Atherosclerosis: From Microscopy to High-Resolution Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Stroke*, v. 19, n. 3, p. 249–260, set. 2017.
42. BENTZON, J. F. et al. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circulation Research*, v. 114, n. 12, p. 1852–1866, 6 jun. 2014.
43. CHENG, C. et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*, v. 113, n. 23, p. 2744–2753, 13 jun. 2006.
44. TABAS, I.; WILLIAMS, K. J.; BORÉN, J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis. *Circulation*, v. 116, n. 16, p. 1832–1844, 16 out. 2007.
45. STAMLER, J. et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*, v. 284, n. 3, p. 311–318, 19 jul. 2000.
46. JAVADIFAR, A. et al. Foam Cells as Therapeutic Targets in Atherosclerosis with a Focus on the Regulatory Roles of Non-Coding RNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 5, p. 2529, 3 mar. 2021.
47. KOLODZIE, F. D. et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *The New England Journal of Medicine*, v. 349, n. 24, p. 2316–2325, 11 dez. 2003.
48. SLUIMER, J. C. et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 53, n. 17, p. 1517–1527, 28 abr. 2009.
49. VARNAVA, A. M.; MILLS, P. G.; DAVIES, M. J. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*, v. 105, n. 8, p. 939–943, 26 fev. 2002..
50. FUSTER, V. et al. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation*, v. 82, n. 3 Suppl, p. II47-59, set. 1990.
51. CHEN, Y.-C. et al. Atherosclerotic Plaque Rupture. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 36, n. 8, p. e63–e72, ago. 2016.
52. CAPLAN, L. R. et al. Is Hypoperfusion an Important Cause of Strokes? If So, How? *Cerebrovascular Diseases*, v. 21, n. 3, p. 145–153, 2006.
53. CAPLAN, L. R. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*, v. 39, n. 9, p. 1246–1250, set. 1989..
54. SCHREIBER, S. et al. Simultaneous occurrence and interaction of hypoperfusion and embolism in a patient with severe middle cerebral artery stenosis. *Stroke*, v. 40, n. 7, p. e478-480, jul. 2009.

55. LEE, D. K. et al. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study. *Stroke*, v. 36, n. 12, p. 2583–2588, dez. 2005.
56. SEDLACZEK, O.; CAPLAN, L.; HENNERICI, M. Impaired washout--embolism and ischemic stroke: further examples and proof of concept. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, v. 19, n. 6, p. 396–401, 2005.
57. CAPLAN, L. R.; HENNERICI, M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Archives of Neurology*, v. 55, n. 11, p. 1475–1482, nov. 1998.
58. GUGLIELMI, V. et al. Collateral Circulation and Outcome in Atherosclerotic Versus Cardioembolic Cerebral Large Vessel Occlusion. *Stroke*, v. 50, n. 12, p. 3360–3368, dez. 2019.
59. LIEBESKIND, D. S. et al. COLLATERALS DRAMATICALLY ALTER STROKE RISK IN INTRACRANIAL ATHEROSCLEROSIS. *Annals of neurology*, v. 69, n. 6, p. 963–974, jun. 2011..
60. MITCHELL, C. C. et al. Transcranial Doppler and Microemboli Detection: Relationships to Symptomatic Status and Histopathology Findings. *Ultrasound in Medicine & Biology*, v. 43, n. 9, p. 1861–1867, set. 2017.
61. VUKOVIĆ-CVETKOVIĆ, V. Microembolus Detection by Transcranial Doppler Sonography: Review of the Literature. *Stroke Research and Treatment*, v. 2012, p. 382361, 2012.
62. WONG, K. S. L. et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 5, p. 489–497, 1 maio 2010..
63. KIMURA, K. et al. Microembolic Signals and Diffusion-weighted MR Imaging Abnormalities in Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, v. 22, n. 6, p. 1037–1042, 1 jun. 2001.
64. ZHAO, L. et al. Plaque Length Predicts the Incidence of Microembolic Signals in Acute Anterior Circulation Stroke. *Disease Markers*, v. 2021, p. 2005369, 28 jul. 2021.
65. KIM, J.-T. et al. Lesion Patterns of Small Deep Infarcts Have Different Clinical and Imaging Characteristics. *European Neurology*, v. 63, n. 6, p. 343–349, 2010.
66. BANG, O. Y. et al. Middle cerebral artery stenosis is a major clinical determinant in striatocapsular small, deep infarction. *Archives of Neurology*, v. 59, n. 2, p. 259–263, fev. 2002.
67. SUDLOW, C. L. M.; WARLOW, C. P. Comparable Studies of the Incidence of Stroke and its Pathological Types. *Stroke*, v. 28, n. 3, p. 491–499, mar. 1997..
68. BAMFORD, J. M.; WARLOW, C. P. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke*, v. 19, n. 9, p. 1074–1082, set. 1988.
69. BAMFORD, J. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*, Originally published as Volume 1, Issue 8756. v. 337, n. 8756, p. 1521–1526, 22 jun. 1991.

70. SAMUELSSON, M.; SÖDERFELDT, B.; OLSSON, G. B. Functional Outcome in Patients With Lacunar Infarction. *Stroke*, v. 27, n. 5, p. 842–846, maio 1996..
71. LAMMIE, G. A. Pathology of small vessel stroke. *British Medical Bulletin*, v. 56, n. 2, p. 296–306, 2000..
72. YAGHI, S. et al. Lacunar stroke: mechanisms and therapeutic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 92, n. 8, p. 823–830, ago. 2021..
73. WANG, Y. et al. Risk factors, topographic patterns and mechanism analysis of intracranial atherosclerotic stenosis ischemic stroke. *International Journal of Neuroscience*, v. 127, n. 3, p. 267–275, 4 mar. 2017.
74. SAUNDERS, F. W.; SHEDDEN, P. The carotid siphon: a scanning electron microscope assessment of its embolic potential. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, v. 12, n. 3, p. 263–266, ago. 1985.
75. MAZIGHI, M. et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology*, v. 66, n. 8, p. 1187–1191, 25 abr. 2006..
76. SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, C. et al. Stroke and intracranial stenosis: clinical profile in a series of 134 patients in Spain. *Revista De Neurologia*, v. 39, n. 4, p. 305–311, 16 ago. 2004.
77. JIA, B. et al. Mechanical thrombectomy and rescue therapy for intracranial large artery occlusion with underlying atherosclerosis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, v. 10, n. 8, p. 746–750, ago. 2018b..
78. HUA, Y. et al. Distribution Pattern of Atherosclerotic Stenosis in Chinese Patients with Stroke: A Multicenter Registry Study. *Aging and Disease*, v. 10, n. 1, p. 62–70, 1 fev. 2019
79. HAM, Tadi P, Ciofoaia GA. Anterior Cerebral Artery Stroke [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citado 25 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537333/>
80. KANG SY, Kim JS. Anterior cerebral artery infarction: Stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients.;70(24 Part 2):2386–93. *Neurology*. 10 de junho de 2008
81. YANG, L. et al. Differentiation of Pontine Infarction by Size. *Open Medicine*, v. 15, p. 160–166, 8 mar. 2020.
82. DENSWIL, N. P. et al. Atherosclerosis in the circle of Willis: Spatial differences in composition and in distribution of plaques. *Atherosclerosis*, v. 251, p. 78–84, 1 ago. 2016.
83. SCHATLO, B.; PLUTA, R. M. Clinical applications of transcranial Doppler sonography. *Reviews on Recent Clinical Trials*, v. 2, n. 1, p. 49–57, jan. 2007..
84. ALEXANDROV, A. V. et al. Practice Standards for Transcranial Doppler (TCD) Ultrasound. Part II. Clinical Indications and Expected Outcomes. *Journal of Neuroimaging*, v. 22, n. 3, p. 215–224, jul. 2012.

85. MOMMERTZ, G. et al. Early control of distal internal carotid artery during carotid endarterectomy: does it reduce cerebral microemboli? *The Journal of Cardiovascular Surgery*, v. 51, n. 3, p. 369–375, jun. 2010.
86. ALEXANDROV, A. V. et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: part I--test performance. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, v. 17, n. 1, p. 11–18, jan. 2007.
87. PAN, Y. et al. Transcranial Doppler Ultrasonography as a Diagnostic Tool for Cerebrovascular Disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 16, 2022.
88. KREJZA, J. et al. Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size. *Stroke*, v. 37, n. 4, p. 1103–1105, abr. 2006..
89. CLEMENTS, F. E. *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*. New York: Arno Press, 1977..
90. FELDMANN, E. et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology*, v. 68, n. 24, p. 2099–2106, 12 jun. 2007..
91. BASH, S. et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 26, n. 5, p. 1012–1021, maio 2005.
92. BARADARAN, H. et al. Quantifying Intracranial Internal Carotid Artery Stenosis on MR Angiography. *American Journal of Neuroradiology*, v. 38, n. 5, p. 986–990, 1 maio 2017..
93. BENDSZUS, M. et al. Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet (London, England)*, v. 354, n. 9190, p. 1594–1597, 6 nov. 1999
94. LEHMANN, M. F. et al. Complications of Cerebral Angiography Performed at a University Hospital. *JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA*, v. 24, n. 3, p. 194–200, 3 abr. 2018.
95. NGUYEN-HUYNH, M. N. et al. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke*, v. 39, n. 4, p. 1184–1188, abr. 2008.
96. SABA, L.; MALLARINI, G. Differences between MIP and MPR techniques in the carotid artery stenosis degree measurement. Evaluation using multi-detector-row CT angiograph. *Minerva Cardioangiologica*, v. 56, n. 1, p. 21–27, fev. 2008.
97. VILLABLANCA, J. P. et al. MDCT Angiography for Detection and Quantification of Small Intracranial Arteries: Comparison with Conventional Catheter Angiography. *American Journal of Roentgenology*, v. 188, n. 2, p. 593–602, fev. 2007..
98. YANG, H. et al. Clinical value of black-blood high-resolution magnetic resonance imaging for intracranial atherosclerotic plaques. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 10, n. 1, p. 231–236, 1 jul. 2015
99. CORFIELD, L. et al. Time of Flight Magnetic Resonance Angiography: A Trap for the Unwary. *EJVES Extra*, v. 19, n. 4, p. e35–e37, 1 abr. 2010..

100. BODLE, J. D. et al. High-resolution magnetic resonance imaging: an emerging tool for evaluating intracranial arterial disease. *Stroke*, v. 44, n. 1, p. 287–292, jan. 2013..
101. SONG, J. W. et al. Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Symptomatic Intracranial Atherosclerosis. *Stroke*, v. 52, n. 1, p. 193–202, jan. 2021.
102. KIM, J.-M. et al. Intracranial plaque enhancement from high resolution vessel wall magnetic resonance imaging predicts stroke recurrence. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, v. 11, n. 2, p. 171–179, fev. 2016..
103. LUYPAERT, R. et al. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *European Journal of Radiology*, v. 38, n. 1, p. 19–27, abr. 2001..
104. ØSTERGAARD, L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, v. 22, n. 6, dez. 2005.
105. SRINIVASAN, A. et al. State-of-the-Art Imaging of Acute Stroke. *RadioGraphics*, v. 26, n. suppl_1, p. S75–S95, out. 2006.
106. SACCHETTI, D. C. et al. Perfusion imaging and recurrent cerebrovascular events in intracranial atherosclerotic disease or carotid occlusion. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, v. 13, n. 6, p. 592–599, ago. 2018..
107. HILAL, S. et al. The Effects of Intracranial Stenosis on Cerebral Perfusion and Cognitive Performance. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*, v. 79, n. 3, p. 1369–1380, 2021..
108. YAGHI, S. et al. What Threshold Defines Penumbra Brain Tissue in Patients with Symptomatic Anterior Circulation Intracranial Stenosis: An Exploratory Analysis. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, v. 29, n. 2, p. 203–205, mar. 2019a..
109. QURESHI, A. I. et al. Consensus conference on intracranial atherosclerotic disease: rationale, methodology, and results. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, v. 19 Suppl 1, p. 1S-10S, out. 2009..
110. HANKEY, G. J.; EIKELBOOM, J. W. Antiplatelet drugs. *Medical Journal of Australia*, v. 178, n. 11, 2 jun. 2003.
111. WANG, X. et al. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, v. 8, n. 8, p. 663–668, dez. 2013.
112. JOHNSTON, S. C. et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *The New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 3, p. 215–225, 19 jul. 2018.
113. KANG, H. G. et al. Clopidogrel Resistance in Patients With Stroke Recurrence Under Single or Dual Antiplatelet Treatment. *Frontiers in Neurology*, v. 12, 2021.

114. KITAZONO, T. et al. Efficacy and Safety of Prasugrel by Stroke Subtype: A Sub-Analysis of the PRASTRO-I Randomized Controlled Trial. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, v. 28, n. 2, p. 169–180, 1 fev. 2021.
115. ALEXOPOULOS, D. Prasugrel resistance: fact or fiction. *Platelets*, v. 23, n. 2, p. 83–90, 2012.
116. THE SSYLVIA STUDY INVESTIGATORS. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): Study Results. *Stroke*, v. 35, n. 6, p. 1388–1392, jun. 2004.
117. GAO, P. et al. Multicenter Prospective Trial of Stent Placement in Patients with Symptomatic High-Grade Intracranial Stenosis (CASSISS). *American Journal of Neuroradiology*, v. 37, n. 7, p. 1275–1280, 1 jul. 2016.
118. JIANG, W.-J. et al. Apollo Stent for Symptomatic Atherosclerotic Intracranial Stenosis (ASSIST): Study Results. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, v. 28, n. 5, p. 830–834, maio 2007
119. ALEXANDER, M. J. et al. WEAVE Trial: Final Results in 152 On-Label Patients. **Stroke**, v. 50, n. 4, p. 889–894, abr. 2019.
120. KWON, S. U. et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke*, v. 36, n. 4, p. 782–786, abr. 2005.
121. KWON, S. U. et al. Efficacy and Safety of Combination Antiplatelet Therapies in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Stroke*, v. 42, n. 10, p. 2883–2890, out. 2011.
122. KWON, S. U. et al. Efficacy and Safety of Combination Antiplatelet Therapies in Patients With Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Stroke*, v. 42, n. 10, p. 2883–2890, out. 2011.
123. JOHNSTON, S. C. et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 3, p. 207–217, 16 jul. 2020.
124. AMARENCO, P. et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet. Neurology*, v. 16, n. 4, p. 301–310, abr. 2017.
125. ESPRIT STUDY GROUP et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *The Lancet. Neurology*, v. 6, n. 2, p. 115–124, fev. 2007..
126. AMARENCO, P. et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, v. 38, n. 12, p. 3198–3204, dez. 2007.

127. DERDEYN, C. P. et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* (London, England), v. 383, n. 9914, p. 333–341, 25 jan. 2014..
128. ABOU-CHEBL, A.; STEINMETZ, H. Critique of “Stenting Versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis” by Chimowitz et al in the *New England Journal of Medicine*. **Stroke**, v. 43, n. 2, p. 616–620, fev. 2012.
129. MA, N. et al. Association of Perforator Stroke After Basilar Artery Stenting With Negative Remodeling. *Stroke*, v. 50, n. 3, p. 745–749, mar. 2019.
130. MIAO, Z. et al. Randomized Controlled Trial of Symptomatic Middle Cerebral Artery Stenosis. *Stroke*, v. 43, n. 12, p. 3284–3290, dez. 2012.
131. CAO, X. et al. Solitaire AB stent-angioplasty for stenoses in perforator rich segments: A single-center experience. *Interventional Neuroradiology*, v. 26, n. 5, p. 608–614, out. 2020..
132. JIA, B. et al. Mechanical thrombectomy and rescue therapy for intracranial large artery occlusion with underlying atherosclerosis. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, v. 10, n. 8, p. 746–750, ago. 2018a.
133. PARK, S. et al. Intracranial Stenting for Severe Symptomatic Stenosis: Self-Expandable versus Balloon-Expandable Stents. *Interventional Neuroradiology*, v. 19, n. 3, p. 276–282, set. 2013.