

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

João Paulo de Paula Machado

**Estenoses carotídeas:
diagnóstico, história natural e resultados
do tratamento endovascular**

**RIBEIRÃO PRETO
2023**

João Paulo de Paula Machado

Estenoses carotídeas: diagnóstico, história natural e resultados do tratamento endovascular

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de Concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e Imunomediadas do Sistema Nervoso

Orientador: Profa. Dra. Millene Rodrigues Camilo

RIBEIRÃO PRETO
2023

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.

Machado, JPP.

Estenoses carotídeas: diagnóstico, história natural e resultados do tratamento endovascular, 2023

45 p.; il.; 30 cm

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e Imunomediadas do Sistema Nervoso.

Orientador: Profa. Dra. Millene Rodrigues Camilo

1. Estenose de carótida 2. Angioplastia carotídea 3. Neurologia Vasculare 4. Neurorradiologia Intervencionista

Autor: João Paulo de Paula Machado

Título: **Estenoses carotídeas: diagnóstico, história natural e resultados do tratamento endovascular.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e Imunomediadas do Sistema Nervoso

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

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

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

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

AGRADECIMENTOS

A minha esposa, Letícia Kaminici, pelo amor, apoio e suporte incondicional durante a árdua e bela caminhada que percorremos juntos, que celebra comigo todas as vitórias e provações que nosso Deus permite experimentarmos.

Aos docentes e contratados da Neurologia, representados na pessoa do professor Octávio Marques Pontes Neto e da professora Milene Rodrigues Camilo, pela base teórica imprescindível para minha formação, incentivo e orientação para esse projeto.

A todo serviço de Radiologia Intervencionista e Neurorradiologia Terapêutica, representados pelo professor Daniel Giansante Abud, pela oportunidade e acolhimento na complementação da minha formação, sem o qual não haveria obtido êxito nesse projeto.

Aos residentes da Neurologia e da RINT, de maneira genérica para que não haja injustiça, que foram companheiros da labuta diária no cuidado aos pacientes enquanto aconteciam projetos simultâneos como esse.

Por fim, e não menos importante, a minha família, representados por Eduardo, Glaice, Rogério e Marina, que foram o sustento diário até a mudança para Ribeirão Preto, mantendo o mesmo apoio a distância.

O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

NÚCLEO DE PESQUISA/SETOR

Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, 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

Dr. João Paulo de Paula Machado

Neurologista pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Complementação especializada em Neurologia Vascular e Neurosonologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina de Ribeirão Preto.

Complementação especializada em Radiologia Intervencionista e Neurorradiologia Terapêutica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina de Ribeirão Preto.

Profa. Dra. Millene Rodrigues Camilo

Professora do Programa de Pós graduação em Neurologia e Neurociências.

Professora Colaboradora da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

RESUMO

Machado JPP. **Estenoses carotídeas: diagnóstico, história natural e resultados do tratamento endovascular. 2023. 45f. Manuscrito (Mestrado)** - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2023.

A estenose carotídea é uma das principais causas de AVC isquêmico, sendo etiologia de uma das principais causas de mortalidade e incapacidade no mundo. Todos os pacientes com manifestação clínica devem ser avaliados para estenose carotídea. O rastreamento em pacientes assintomáticos não é recomendado. Pacientes com estenose grave ou estenose moderada sintomática têm elevado risco de AVC isquêmico em sua evolução natural, requerendo avaliação especializada para considerar revascularização carotídea. Os principais métodos diagnósticos são: arteriografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e ultrassonografia. O conhecimento da história natural e das evidências científicas atuais é imprescindível para escolha do melhor tratamento. O presente estudo serve como base para estabelecer conceitos básicos acerca da doença aterosclerótica carotídea, concluindo que o tratamento endovascular é seguro e eficaz para casos de estenose carotídea sintomática e assintomática.

Palavras-chave: Estenose de carótida. Angioplastia carotídea. Neurologia Vascular. Neurorradiologia Intervencionista.

ABSTRACT

Machado JPP. **Carotid stenosis: diagnosis, natural history and results of endovascular treatment.** Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2022.

Carotid stenosis is one of the main causes of ischemic stroke, being the etiology of one of the main causes of mortality and disability in the world. All patients with clinical manifestations should be evaluated for carotid stenosis. Screening in asymptomatic patients is not recommended. Patients with severe stenosis or symptomatic moderate stenosis are at high risk of ischemic stroke in its natural course, requiring specialized evaluation to consider carotid revascularization. The main diagnostic methods are: arteriography, magnetic resonance imaging, computed tomography and ultrasound. Knowledge of natural history and current scientific evidence is essential for choosing the best treatment. The present study serves as a basis for establishing basic concepts about carotid atherosclerotic disease, concluding that endovascular treatment is safe and effective for both symptomatic and asymptomatic carotid stenosis.

Keywords: Carotid stenosis. Carotid angioplasty. Vascular Neurology. Interventional Neuroradiology.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AVC: Acidente vascular cerebral

AIT: Ataque isquêmico transitório

ACI: Artéria carótida interna

ACM: Artéria cerebral média

ACA: Artéria cerebral anterior

ACP: Artéria cerebral posterior

DTC: Doppler Transcraniano

PVS: Pico de velocidade sistólica

VFD: Velocidade final diastólica

TC: Tomografia computadorizada

AngioTC: Angiotomografia computadorizada

RM: Ressonância Magnética

AngioRM: Angioressonância Magnética

US: Ultrassonografia

IMT: Espessamento médio intimal

DLP: Dislipidemia

TBG: Tabagismo

DM: Diabetes Mellitus

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Principais estudos com endarterectomia

Tabela 2. Principais estudos com angioplastia

Figura 1. Métodos de mensuração de estenose carotídea.

Figura 2. Arteriografia de estenose crítica de carótida interna esquerda, com controle pós angioplastia por stent.

Figura 3. Ultrassonografia de estenose crítica de carótida interna esquerda sintomática.

Figura 4. AngioRM de estenose crítica de carótida interna esquerda sintomática, com avaliação do arco e polígono de Willis.

Figura 5. AngioTC de estenose crítica de carótida interna esquerda sintomática, com avaliação do arco para acesso endovascular.

SUMÁRIO

ESTENOSES CAROTÍDEAS.....	12
1. Introdução	12
2. Objetivos.....	13
3. Métodos.....	13
4. Diagnóstico.....	14
4.1.Arteriografia cerebral	15
4.2. Ultrassonografia de carótidas	17
4.3. Angioressonância magnética.....	20
4.4. Angiotomografia computadorizada.....	22
5. História Natural.....	23
5.1. Fisiopatologia.....	23
5.2. Epidemiologia.....	24
5.3. A história reconstruída	24
2. TRATAMENTO ENDOVASCULAR.....	27
1. Introdução.....	27
2. Estenose sintomática	28
3. Reestenose carotídea.....	29
4. Estenose assintomática.....	30
3.CONCLUSÃO.....	33
4.BIBLIOGRAFIA.....	34

1. Introdução

As carótidas são artérias vitais do corpo humano, com reconhecimento científico que remontam aos primórdios do estudo da anatomia. São vasos com íntima relação com a principal artéria proveniente do coração, que tem como função essencial levar suprimento sanguíneo aos órgãos da cabeça e pescoço, guardando estreita e delicada relação com diversas estruturas nobres, sendo protagonistas para o bom funcionamento do mais complexo dos órgãos humanos, o cérebro. Para além da atribuição básica de uma artéria, também tem papel relevante na homeostase corporal pela presença dos barorreceptores comumente localizados ao longo do bulbo carotídeo. Sua importância pode ser balizada ao observar que até mesmo leigos devem possuir noções básicas de sua anatomia para reconhecimento de uma parada cardíaca.

Do ponto de vista médico, diversas especialidades lidam diariamente com patologias da carótida ou a ela relacionadas, explicitando sua relevância na assistência a saúde de doenças como Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi), dissecção, aneurisma, fístula, tumores vasculares e outras etiologias. Assim, não causa surpresa afirmar que é imprescindível ao neurointervencionista conhecimento sólido de suas bases anatômicas e fisiológicas, que fogem ao escopo desta dissertação.

Dessa forma, partindo de uma base sólida, aprofundaremos neste tópico sobre estenoses carotídeas, que são definidas pelo estreitamento do lúmen do vaso, cursando com redução da área pérvia ao fluxo sanguíneo, resultando em alterações hemodinâmicas locais, de grau variável, comumente relacionada à doença aterosclerótica, ainda que não seja esta etiologia exclusiva para estenoses carotídeas.

A repercussão clínica mais conhecida e temida desta patologia é o AVCi, provavelmente a via final caso não haja adequado entendimento, diagnóstico e tratamento a tempo e a contento.

Graças aos estudos pivotais de Miller Fisher, inicialmente documentados em 1951 [1], apoiados por extenso conhecimento científico desde então produzido, a correlação causal entre estenose carotídea e AVCi é inequívoca [2]. Estima-se que 26% dos AVCi no Brasil [3] estejam relacionados a aterosclerose de grandes artérias, patologia intrinsecamente ligada à estenose carotídea, em que séries externas tem demonstrado que a aterosclerose da artéria carótida interna (ACI) ao nível da bifurcação correspondem a 10-12% de todos os AVCi [4-5], sendo este a principal causa de morte e incapacidade no Brasil [6], com impacto socioeconômico imensurável em um país emergente.

Diante disso, é imperativo um completo entendimento do diagnóstico, história natural e tratamento endovascular das estenoses carotídeas.

2. Objetivos

Compreender os conceitos básicos sobre o tema de estenose de carótida, desde a epidemiologia, fisiopatologia, importância clínica, passando pelos métodos diagnósticos, história natural da doença, evolução dos tratamentos, com ênfase nos resultados do tratamento endovascular.

Publicação de revisão de literatura em português em capítulo de livro dedicado as patologias neurovasculares.

3. Métodos

Revisão narrativa de literatura.

4. Diagnóstico

O diagnóstico de estenose carotídea deve ser ativamente investigado na presença de manifestação clínica compatível. Assim, em pacientes com AVCi ou ataque isquêmico transitório (AIT) de circulação anterior que sejam candidatos a revascularização carotídea, recomenda-se estudo de imagem não invasivo de vasos cervicais com ultrassonografia (US), Angiotomografia (AngioTC) ou Angioressonância magnética (AngioRM) [7]. É necessário atenção para adequada caracterização dos **sintomas** atribuíveis à estenose carotídea, a saber: amaurose fugaz, hemianopsia, hemiparesia, hemihipoestesia, afasia, heminegligência. Desta forma, alguns sintomas neurológicos pouco específicos como tontura, vertigem, lipotimia não devem ser inicialmente atribuídos como sintoma de possível estenose carotídea.

A suspeita clínica pode ser inicialmente avaliada pelo exame físico. A ausculta da região cervical pode revelar a presença de sopros em topografia compatível com a bifurcação carotídea. Todavia, tal achado tem pouca relevância na prática clínica, dado a variabilidade inter-examinador, baixa sensibilidade e especificidade [8], caracterizando-se melhor como um marcador de doença aterosclerótica, do que um preditor de risco para AVCi ipsilateral [9].

O papel do rastreio de estenose carotídea em pacientes assintomáticos é motivo de grande debate. Este tipo de prática definitivamente **não** deve ser realizado para população em geral [10], dado a prevalência inferior a 1 % da patologia neste grupo [11], com risco anual de AVCi ipsilateral em casos assintomáticos menor que 1%. Pondera-se ainda a não insignificante taxa de falso-positivos, especialmente dado preponderante utilização do US como ferramenta de rastreio, que pode resultar em investigações invasivas e procedimentos terapêuticos desnecessários, com impacto em morbimortalidade, especialmente em centros de menor volume. Mesmo em grupos de risco, com conhecida doença aterosclerótica, a utilização do rastreio é questionável [12]. Do ponto de vista prático, o rastreio é pouco racional, haja vista que a indicação de terapia

clínica combinada com antiagregantes plaquetários, estatina, antihipertensivos, hipoglicemiantes e mudança do estilo de vida prescinde da realização de imagem vascular de carótida, sendo tal tratamento a principal ferramenta de prevenção nos casos de estenose carotídea assintomática.

4.1 Arteriografia Cerebral

A Arteriografia Cerebral, por meio da angiografia por subtração digital, é considerada o **padrão-ouro** para o diagnóstico das patologias vasculares cerebrais [13]. A adequada cateterização seletiva e utilização de ao menos duas incidências permitem uma acurada interpretação do grau de estenose carotídea, bem como avaliação de acometimento intracraniano associado (tandem), morfologia da placa [14] e fluxo colateral.

Ainda assim, tal método tem sido preterido por outros menos invasivos, dado seu custo e risco de morbi-mortalidade [15], especialmente em pacientes com idade avançada, diabetes, hipertensão, doença renal crônica e com sintomas cerebrovasculares, fatores comuns em pacientes em investigação de estenose carotídea.

Diante disso, esse procedimento tem sido resguardado para casos em que há dúvida diagnóstica com resultados discordantes entre os métodos não invasivos (ou má qualidade dos disponíveis), acometimento da origem dos troncos supra-aórticos ou suspeita de doença não aterosclerótica (dissecção, vasculite).

Os principais métodos de mensuração de estenose carotídea foram descritos tendo a arteriografia como método diagnóstico. Contudo, na prática clínica são extrapolados para angioTC ou angioRM.

Um dos métodos mais conhecidos, é o padronizado no estudo NASCET [16]. Neste utiliza-se a medida do diâmetro do lúmen residual na porção mais estenótica do vaso, comparando com o diâmetro do lúmen habitual da carótida em sua porção reta do segmento cervical.

Outro amplamente conhecido é o padronizado pelo estudo ECST [17], em que a referência inicial permanece sendo a porção mais estenótica do vaso, contudo a

comparação ocorre com o diâmetro original do vaso (estimado), ao mesmo nível da porção mais estenótica. Devido à utilização de uma referência estimada, este método apresenta maior risco de variação entre observadores.

Outro método descrito, menos comumente empregado, utiliza a carótida comum (CC) como referência. Assim, a medida do diâmetro do lúmen residual na porção mais estenótica do vaso é comparado com o diâmetro do lúmen da carótida comum proximal a bifurcação. A figura 1 apresenta uma ilustração didática sobre os 3 métodos.

O sítio mais comum de estenose é o bulbo carotídeo (Figura 2), porção mais dilatada da carótida interna em relação ao segmento cervical distal. Por conseguinte, há grande distinção entre o grau de estenose quantificado pelos diferentes métodos, em geral resultando em uma porcentagem maior de estenose quanto utilizado o ECST ou CC em relação ao NASCET, culminando em uma diferença na classificação em 51% em uma série, com discordância entre o ECST e CC em 15% [18]. Todavia, o mesmo estudo demonstrou que o grau de estenose determinado pelos diferentes métodos tem uma relação linear, que podem ser convertidos por meio de uma fórmula matemática ($ECST = 0,6 \times NASCET + 40\%$). Ademais, uma reanálise dos dados de ambos estudos [19], equalizando as diferenças encontradas em métodos de aferição da estenose e desfecho clínico, confirmou os achados de benefício de revascularização em pacientes com estenose sintomática acima de 50%.

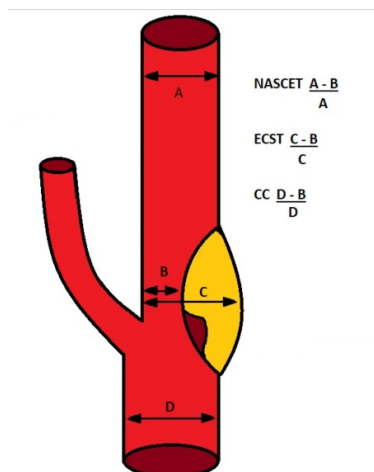


Figura 1. Métodos de mensuração de estenose carotídea
(Figura do autor)

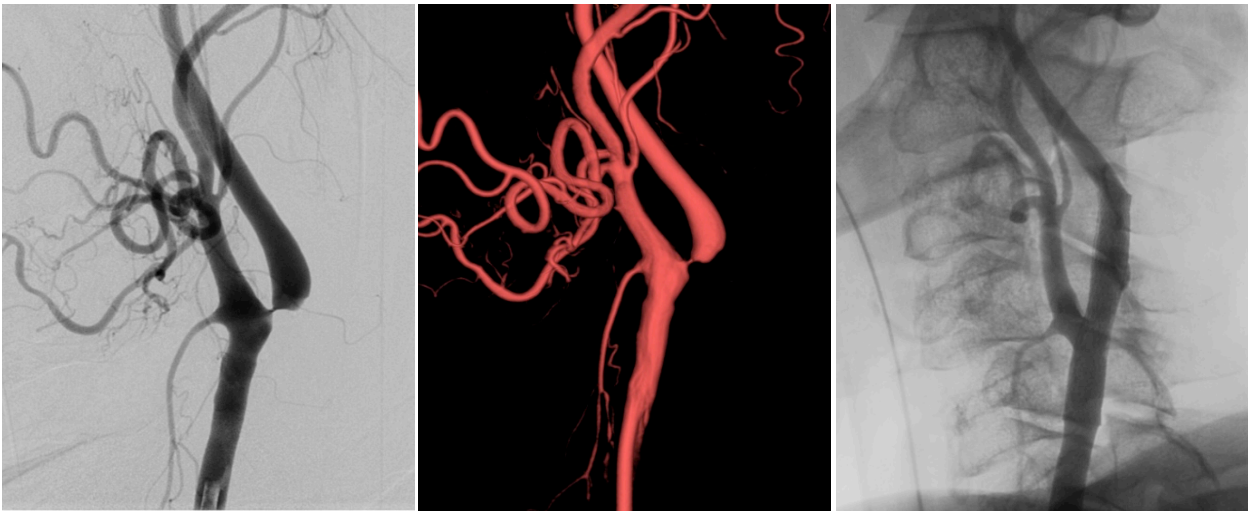


Figura 2. Arteriografia de estenose crítica de carótida interna esquerda, com controle pós angioplastia por stent (figura do autor)

4.2 Ultrassonografia de carótidas

Este método combina as imagens obtidas em modo B e as velocidades aferidas com Doppler para detectar alterações focais do fluxo sanguíneo indicativas de estenose carotídea (Figura 3) [20]. A medida padrão para esta finalidade é o pico de velocidade sistólica (PVS) [21], ainda que outras informações sejam utilizadas, como velocidade final diastólica (VFD), o padrão da onda espectral e o índice carotídeo (IC), determinado pela razão do pico de velocidade sistólica da carótida interna sobre o pico de velocidade sistólica da carótida comum [22].

As **vantagens** desta modalidade incluem seu menor custo e ampla disponibilidade, caráter não invasivo, com excelente segurança. É o método de escolha para o acompanhamento pós-angioplastia [23]. Os valores de referência utilizados não são uniformes para estimativa do grau de estenose, de forma que os ajustes de corte de velocidade para detecção de um lúmen residual <1,5mm podem determinar parâmetros estatísticos tão altos como uma especificidade de 100% (PVS > 440cm/s ou VFD > 155cm/s ou IC > 10), as custas de menor sensibilidade, ou uma sensibilidade de 96% (PVS > 200cm/s combinado a VFD > 140cm/s ou IC > 4,5), com especificidade de 61% [24]. A exclusão de estenose grave (70-99%) pode ser obtida com uma sensibilidade de 98% [25]. De maneira geral, uma meta-análise de 41 estudos (2541 pacientes / 4876 artérias) encontrou uma sensibilidade e especificidade de 89% e 84%, respectivamente,

em comparação a arteriografia cerebral [26]. Outra vantagem do método é a possibilidade de avaliação de morfologia e composição da placa, com informações sobre hemorragia intra-placa e conteúdo lipídico [14], que tem sido relacionados ao desenvolvimento de sintomas em pacientes assintomáticos [27]. O marcador mais observado é a ecolucência da placa, em que placas com alto conteúdo lipídico e hemorrágico apresentam menores valores na escala de cinza, enquanto placas com maior conteúdo fibroso apresentam maiores valores na escala de cinza, auxiliando a prever o risco da placa [28]. Placas predominantemente ecolucentes predizem um risco 2,31 vezes maior de AVCi em pacientes assintomáticos com qualquer grau de estenose, ainda que não impliquem obrigatoriamente em revascularização carotídea [29].

Possivelmente pela sua ampla disponibilidade, as **desvantagens** iniciam-se pela grande variação entre as referências utilizadas para determinação de estenose, com variação entre examinadores [30], especialmente em centros não acreditados, com impacto no manejo clínico [31]. Exemplo dessa situação é a tendência de superestimação do grau de estenose pelo US [25] e a dificuldade de determinação se a não obtenção de fluxo adequado possa ser devido a oclusão ou fluxo filiforme por estenose crítica [32]. Observa-se também a menor precisão em avaliar estenoses <50%, ainda que tal situação tenha rara relevância clínica, e menor acurácia em determinar estenose moderada (50-69%) comparado a estenose grave (70-99%) [33], também com menor importância na prática clínica.

Digno de nota que as imagens obtidas podem ser prejudicadas por lesões calcificadas, tortuosidade/kinking importantes, biotipo físico do paciente e altura da bifurcação, além de avaliação cautelosa de fluxo vicariante em casos de oclusão carotídea contralateral [34].

Em suma, a utilização do US de carótidas como única ferramenta de avaliação para indicação de revascularização carotídea, embora utilizada por alguns profissionais, **não** é recomendável. Tal prática resulta em um significativo número de procedimentos

desnecessários, com alarmantes taxas de falso positivo em pacientes sintomáticos e assintomáticos avaliados apenas por US de 20% e 41%, respectivamente [35]. A utilização de um método diagnóstico não invasivo em pacientes sintomáticos com estenose mensurada entre 70-99% pode ser utilizada de forma cautelosa, observando as particularidades de cada método [26]. Analisando conjuntamente os dados de superior acurácia da AngioRM em relação a US para avaliação de estenose carotídea, com ainda melhor resultado com sua associação [36], em que o resultado concordante de ambos métodos resulta em impressionante valor preditivo positivo e negativo de 93% e 92%, respectivamente [37], com comprovada custo-efetividade [38].

Novas tecnologias associada a US convencional tem surgido objetivando melhorias na caracterização de placa, como uso de ultrassonografia com contraste para avaliar neovascularização de placa [39], ultrassonografia tridimensional (3D) para melhor avaliação da anatomia vascular, levando a um potencial monitoramento quantitativo do volume da placa [40], com boa concordância com o padrão-ouro, superior ao US convencional [41] e *compound ultrasound*, em que uma técnica de composição de imagens de diferentes perspectivas promovem melhor visualização da superfície e textura da placa [42]. Ainda assim, tais incrementos carecem de disponibilidade e impacto clínico razoável.

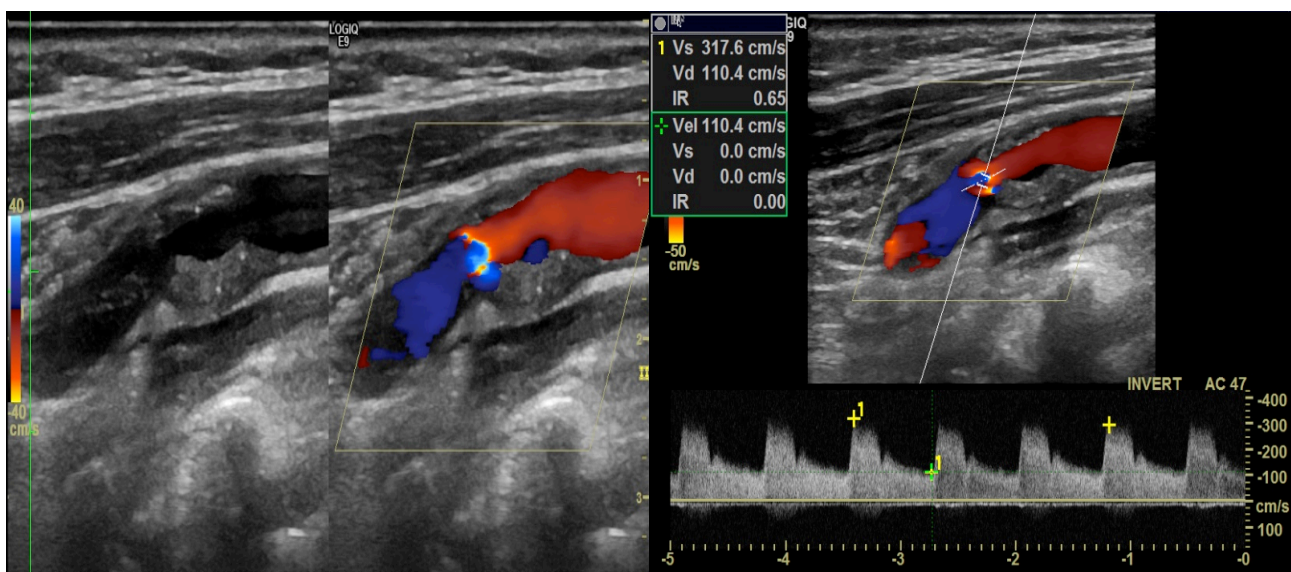


Figura 3. Ultrassonografia de estenose crítica de carótida interna esquerda sintomática (figura do autor)

4.2.1 Doppler transcraniano

O Doppler transcraniano (DTC) pode ser utilizado isoladamente ou em associação ao US de carótidas. Por meio de janelas ósseas (transtemporal, transorbitária e transforaminal), informações importantes do fluxo intracraniano são obtidas, como determinação de estenose da carótida supraclinóide ou alterações secundárias a estenose carotídea de alto grau, como reversão do fluxo na artéria oftálmica ou artéria cerebral anterior, ausência de fluxo no sifão carotídeo, redução de fluxo na artéria cerebral média, em que um conjunto de achados pode identificar estenose >70% com sensibilidade e especificidade de 95% e 42%, respectivamente [43]. Para identificação de lúmen residual < 1,5mm, achados individuais como reversão do fluxo da artéria oftálmica ipsilateral, diferença > 50% no PVS entre os sifões carotídeos, diferença > 35% no PVS entre artérias cerebrais médias (ACM), diferença >50% no PVS entre artérias cerebrais anteriores (ACA), ou diferença >35% no PVS da ACM e artéria cerebral posterior (ACP) ipsilateral apresentam especificidade de 100%, contudo com baixa sensibilidade (31, 26, 32, 43, 23%, respectivamente) [43]. O DTC pode ser útil para detecção de placas "instáveis", por meio da detecção de microembolia cerebral [45]. O emprego deste método tem ampla utilidade clínica [46]. Contudo seu uso no contexto de avaliação de estenose carotídea está mormente assentado em estudos observacionais, ainda aguardando ensaios clínicos e evidências robustas que resultem em mudança terapêutica mais pragmática.

2.3 Angioressonância Magnética

A obtenção de estudo arterial por AngioRM é principalmente alcançada com uso da técnica *time-of-flight* (TOF) ou uso do gadolínio como agente de contraste. Ambas apresentam bom desempenho em estimar lesões de alto grau, com redução de acurácia frente a lesões moderadas, especialmente com uso do TOF [47]. O uso do agente

paramagnético também propicia imagens de maior qualidade, com menor propensão a artefatos.

O método conta com a **vantagem** de produzir uma imagem tridimensional da carótida, com boa sensibilidade e especificada, com menor influência do operador. Conta ainda com a possibilidade de avaliação da circulação intracraniana, para definição da patência do polígono de Willis e do padrão de colaterais, além da avaliação do arco aórtico e seus troncos, facilitando o planejamento do tratamento endovascular (Figura 4). No mesmo exame, pode-se lançar mão da avaliação conjunta do parênquima cerebral, com melhor definição de área isquêmica pregressa, bem como marcadores de doença de pequenos vasos e preditores de risco de evento hemorrágico associado a terapia antiplaquetária. O conceito pregresso de superestimação da estenose [48] não traduz o atual entendimento de que o grau de estenose mensurado pela AngioRM apresenta boa correlação com o obtido na arteriografia [49], de melhor acurácia em relação ao US [36].

Como **desvantagem**, vale ressaltar o maior custo, tempo para realização do exame e menor disponibilidade. Observa-se ainda a baixa possibilidade de realização em pacientes graves, incapazes de permanecer parados em posição supina, com doença

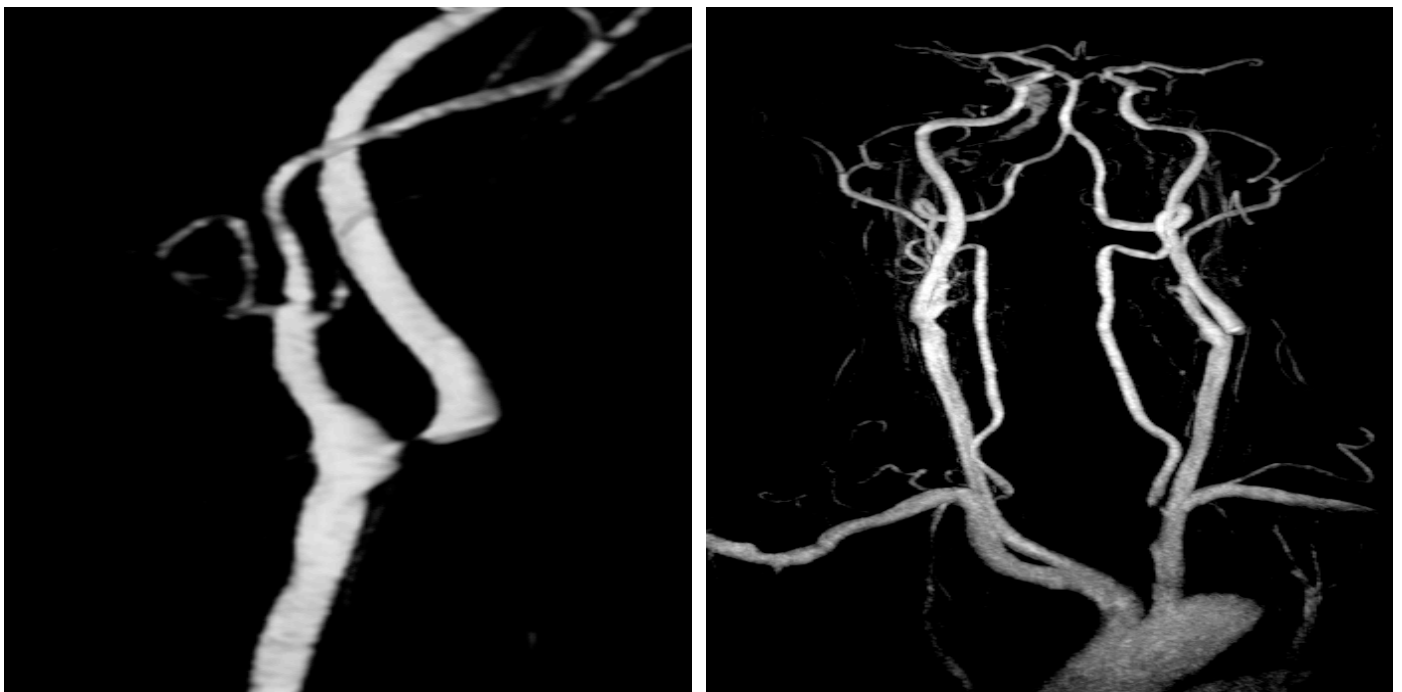


Figura 4. AngioRM de estenose crítica de carótida interna esquerda sintomática, com avaliação do arco e polígono de Willis (figura do autor)

renal crônica avançada ou claustrofóbicos, somada a contra-indicação sobre alguns implantes metálicos, sejam terapêuticos ou incidentais [50].

Técnicas avançadas para caracterização da placa e mudanças evolutivas ao longo do tempo, como ruptura de capa fibrosa ou hemorragia intraplaca, tem sido francamente estudadas para identificar indivíduos em maior risco de AVCi. [51]

4.4 Angiotomografia computadorizada

A AngioTC também permite uma visualização da anatomia vascular da carótida, com possibilidade de reconstrução tridimensional. Desde os primórdios de sua utilização apresenta-se como boa alternativa não invasiva e não operador dependente, menos influenciada por fatores limitantes ao US (kinking, pescoço curto, bifurcação alta) [52]. É um método com excelente confiabilidade em correlação com arteriografia [53], estando mais amplamente disponível no Brasil, necessitando menor tempo para aquisição das imagens, cada vez mais utilizado como estudo vascular frente a quadros agudos de doença cerebrovascular. Destaca-se ainda o poder de diferenciação em situação limítrofe e de grande importância clínica, fonte comum de equívocos dos demais métodos não

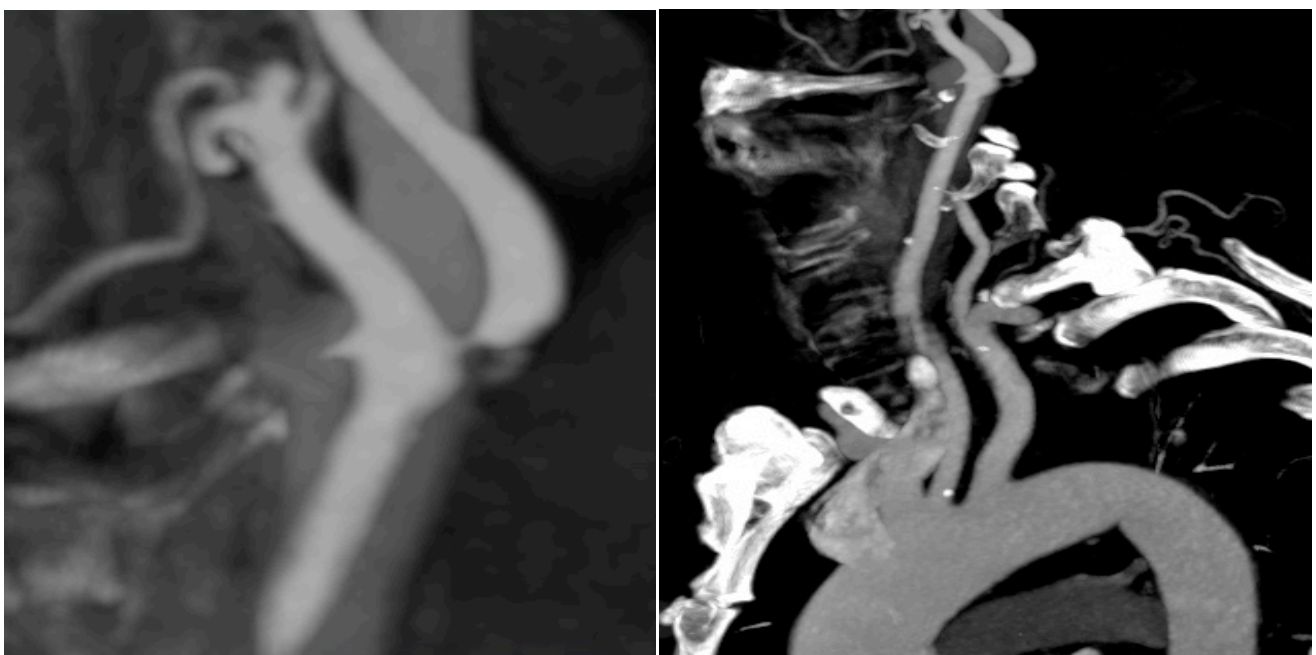


Figura 5. AngioTC de estenose crítica de carótida interna esquerda, com avaliação do arco para acesso endovascular (figura do autor)

invasivos [54]: a distinção de suboclusão e oclusão total de carótida [55]. Tal distinção é fundamental uma vez que não há indicação de revascularização carotídea em um vaso cronicamente ocluído. Também apresenta capacidade de avaliação vascular adicional, com possibilidade de estudo intracraniano e das origens dos troncos supra-aórticos, de grande valia para definição da melhor estratégia intervencionista (Figura 5).

Tem como ponto negativo maior custo em relação a US de carótidas, necessidade de uso de contraste iodado em bolus, apresentando contra-indicação a pacientes com alergia conhecida, doença renal crônica ou lesão renal aguda.

5. História Natural

Um longo tempo se passou desde as primeiras publicações que relacionaram a estenose de carótida e AVCi [2]. Desde então o conhecimento acumulado aponta para a aterosclerose como causa base do processo fisiopatológico. A presença da doença em outros pontos da árvore arterial, como no arco aórtico, na ausência de estenose carotídea significativa, aumenta o risco de AVCi, especialmente em placas “complexas”[56].

5.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da aterosclerose é complexa e extensa, limitando a discussão deste tema na presente dissertação. Acredita-se que sua etiopatogenia resida numa resposta inflamatória a mínimos danos endoteliais [57] em um ambiente dislipidêmico, resultando, por meio de um processo oxidativo exacerbado por radicais livres, em um acúmulo na parede vascular caracterizado histopatologicamente por células espumosas, células de defesa (monócitos e macrófagos) com acúmulo de gordura e proliferação de células miointimais [58]. O processo pode ser dividido em estágios: migração e proliferação de células musculares lisas, espessamento e remodelamento do vaso, recrutamento de células de defesa, induzindo dano e fibrose local, acúmulo de tecido fibroso e colágeno para reparo e formação de capa fibrosa sobre o centro lipídico e necrótico, resultando em redução do lúmen vascular, determinando a estenose. A degradação da capa fibrosa por

metaloproteínas pode resultar em exposição e ruptura da placa, com possibilidade de trombose. Características intrínsecas ao bulbo carotídeo tornam-o o local mais acometido [59], com maior vulnerabilidade e risco do lado esquerdo [60].

Os principais mecanismos que culminam com isquemia cerebral secundária a estenose de carótida são: comprometimento hemodinâmico pelo hipofluxo, normalmente observado apenas em estenoses graves [61]; embolia arterio-arterial por ulceração de placa.

5.2 Epidemiologia

A prevalência de aterosclerose carotídea, conceito amplo que engloba presença de espessamento médio intimal (IMT), placa e placa estenótica, é de 25% na população geral [62]. A prevalência de estenose significativa apresenta grande variação entre séries (1,5-9%) [62,63,64]. Ainda assim, o risco de evento isquêmico ou AIT entre pacientes assintomáticos com estenose >50% é baixo (menor que 1%). [65]

Os fatores de risco para início e progressão da doença são amplamente conhecidos, entre eles: idade, sexo masculino, LDL aumentado (DLP), tabagismo (TBG), hipertensão (HAS), diabetes mellitus (DM), história familiar, hiperhomocisteinemia, doença renal crônica e elevação de Proteína C Reativa.

5.3 A história reconstruída

A história natural da doença tem sido drasticamente modificada ao longo do tempo, sendo reescrita conforme mudanças do paradigma do seu tratamento. Há não muito tempo atrás, o tratamento clínico era majoritariamente restrito ao uso da aspirina. Havia menor entendimento e importância dada ao tratamento de fatores de risco como HAS, DM, DLP e TBG, com escasso arsenal terapêutico para um estrito controle. Neste contexto, uma nova era foi constituída com a incorporação da revascularização carotídea nos casos de estenose carotídea sintomática. Os estudos pioneiros NASCET [16] e ECST [17] demonstraram irretocável benefício na realização de revascularização carotídea via endarterectomia em pacientes com estenose grave sintomática, levando ao término

precoce do estudo VACS [66], que ainda assim mostrou redução de risco de AVC em pacientes com estenose sintomática >50%. O conjunto dos dados por esses estudos produzidos [19] demonstrou que, em pacientes sintomáticos, a endarterectomia **aumentou** o risco de AVC ipsilateral nos portadores de estenose <30%, **não alterou** risco em estenose de 30-49%, levou a redução limítrofe do risco em estenose 50-69% e importante **redução** de risco em estenose >70%. Tais benefícios são fortemente influenciados pela taxa de complicação perioperatória, sendo mitigados em caso de taxa de complicação >6% [67]. Ressalva feita a modesta terapia medicamentosa disponível a época, o curso natural observado para estenose grave sintomática parte de uma taxa de AVCi ipsilateral de 21,3% em 24 meses, atingindo o inaceitável índice de 73,2% em estenoses estimadas em 95% com placa ulcerada [68]. Neste recorte histórico, outros fatores modificadores da história da doença, com maior risco de AVCi ipsilateral: sintomas hemisféricos em comparação com sintomas retinianos[69], oclusão de carótida contralateral [70] e idade [71].

Com a sólida evidência obtida nos casos de estenose sintomática, voltou-se a atenção para os pacientes com estenose carotídea assintomática, de baixa prevalência na população em geral, contudo podendo alcançar 12,5% de estenose >50% em homens com mais de 70 anos [72]. Neste contexto, estimativas davam conta de uma taxa anual de 2% de AVC em estenose assintomática >60%, contudo dados mais recentes, provavelmente influenciados pelo grande avanço no tratamento medicamentoso, demonstram taxas anuais de 0,34-0,6% [65;73]. Fatores específicos podem identificar indivíduos de maior risco, como: progressão de estenose [74], microembolia ao DTC [75-76], infarto silente a neuroimagem [77], ecolucência da placa ao US [29], volume da ulceração no US tridimensional [78], movimento do conteúdo da placa [79].

O primeiro grande *trial* a demonstrar benefício neste grupo com revascularização carotídea, via endarterectomia, fora o ACAS [80], em que indivíduos assintomáticos com estenose >60% experimentaram menor risco com o tratamento cirúrgico. O estudo obteve

uma taxa de complicação menor que 3%, conforme condição pré-estabelecida para melhora de desfecho [81]. Uma posterior análise de subgrupo, no entanto, demonstrou piora de desfecho em pacientes com oclusão de carótida contralateral [82]. Posteriormente, o ainda maior ACST [83], reforçou a indicação de revascularização carotídea em indivíduos assintomáticos com estenose entre 70-99%.

O impacto do tratamento clínico pode ser demonstrado observando o término precoce de um trial que objetivava comparar o tratamento clínico versus endarterectomia **sem** aspirina em pacientes assintomáticos, devido inaceitável aumento do número de infarto do miocárdio e AIT no grupo cirúrgico [84].

Um das bases do tratamento medicamentoso é a utilização de estatina (inibidor hepático da HMG-CoA redutase). Seu uso transcende o efeito hipolipemiante, com benefício pleiotrópico e estabilizador de placa [85], com documentada melhora de desfecho em pacientes submetidos a angioplastia de carótida [86]. Pacientes com estenose carotídea sintomática devem receber terapia com estatina de alta potência, lançando mão de associação com ezetimibe e/ou inibidor de PCSK9 objetivando LDL<70 e monitorização regular do perfil lipídico e mudança do estilo de vida [67]. Tal nível de vigilância clínica, associada à possibilidade de maior arsenal terapêutico tem sido preponderantemente preconizada nas últimas duas décadas, de forma que o desenho dos estudos supracitados, no tangente a comparação ao melhor tratamento clínico possível, beira o anacronismo. Um paciente com doença aterosclerótica, em nossos dias, tem possibilidade de uso de diversos antiplaquetários (incluindo associação deles), anti-hipertensivos de diferentes classes e com melhor posologia, hipoglicemiantes mais seguros e eficazes, melhor terapia farmacológica e não-farmacológica contra o tabagismo, maior acesso à informação sobre dieta e atividade física, possibilidade de uso de anticoagulante em caso de trombo intraluminal, constituindo importante avanço nos pilares do atual tratamento clínico.

1. Introdução

Posto que a utilização de revascularização carotídea se tornou padrão em diversos cenários clínicos, iniciou-se uma busca por opção terapêutica menos invasiva, com melhor perfil para parte do público alvo, como pacientes de alto risco cirúrgico, com bifurcação carotídea alta, oclusão de carótida contralateral ou radioterapia cervical prévia, sem o inconveniente da ocorrência de paralisia de nervos cranianos eventualmente ocorrida pela endarterectomia.

As primeiras descrições de angioplastia para estenose de carótida datam da década de 80 [87]. Diferentemente da endarterectomia, em que há remoção da placa, o mecanismo inicial da angioplastia é a fratura da placa, com separação das camadas íntima e média do vaso, permitindo alongamento local da placa de ateroma [88]. Os debris resultantes do processo, resultando em possível material embólico, bem como a exposição de irregularidades na placa com potencial trombogênico caracterizaram-se como importante fonte de preocupação de complicação neurológica. Assim, há mais de duas décadas a associação do implante de stent para angioplastia de carótida tem sido empregada para melhoria de desfecho [89]. Na mesma linha, o uso de técnicas para prevenção de embolização distal foi incorporado a prática clínica [90], variando entre filtro de proteção distal ou dispositivo para reversão de fluxo, com maior utilização daquele. Apoiado em diversos fatores, o uso de angioplastia por stent tem suplantado a endarterectomia na prática clínica [91]. O crescente suporte, baseado em evidências, para tal mudança é justificado nos estudos abaixo resumidos.

2. Estenose carotídea sintomática

O SAPHIRE [92] randomizou 334 pacientes considerados de alto risco para cirurgia com estenose sintomática (>50%) ou assintomática (>80%). O estudo atingiu o objetivo de demonstrar não inferioridade com relação ao tratamento menos invasivo neste grupo, com manutenção dos achados no seguimento de longo prazo [93].

O SPACE [94] foi um estudo interrompido antes de atingir o desenho inicial, desenhado para avaliar não inferioridade da angioplastia por stent sobre endarterectomia em pacientes com estenose sintomática (>50%). O estudo não conseguiu demonstrar esse desfecho, contudo críticas ao mesmo incluem a não obrigação de uso de dispositivos de proteção embólica (utilizado em 27% dos casos), comprovadamente associado a melhora de desfecho [95] e controversa análise estatística, com possível resultado ambíguo [96]. O SPACE II, desenhado para comparar tratamento clínico, endovascular e cirúrgico em pacientes com estenose assintomática foi interrompido precocemente devido baixo recrutamento, sem conclusão definitiva [97]. O EVA-3S [98] foi outro estudo negativo para o tratamento endovascular, interrompido precocemente, que randomizou pacientes com estenose sintomática (>60%). Entretanto, ainda mais críticas foram realizadas ao mesmo, sendo o desfecho provavelmente enviesado pela modesta experiência requerida para intervencionistas que executaram os procedimentos, grande variedade de materiais utilizados (5 tipos de stent e 7 tipos de dispositivos de proteção embólica), com apenas 85,4% dos pacientes fazendo uso de dupla antiagregação [99].

Um dos mais recentes estudos, o ICSS [100] randomizou 1710 pacientes, em 50 centros ao longo do mundo, com estenose carotídea sintomática (>50%), concluindo que a angioplastia por stent e endarterectomia não apresentam diferença estatisticamente significativa com relação ao risco de morte ou AVC incapacitante com relação ao médio e longo prazo.

O mais completo estudo comparando as duas modalidades de revascularização carotídea fora o CREST [101]. Inicialmente desenhado para avaliação de estenoses

sintomáticas, incluiu também pacientes com estenose assintomática, totalizando 2502 pacientes. Concluiu que não há superioridade entre as modalidades, sob o prisma de um desfecho composto por morte, infarto do miocárdio ou AVC, observando maior risco de AVC em pacientes submetidos a angioplastia e maior risco de infarto em pacientes submetidos a endartectomia, com tendência a um desfecho melhor da angioplastia em indivíduos menores que 70 anos. O estudo teve menor taxa de complicação com tratamento endovascular que seus pares, em parte justificado pela maior exigência de seus operadores [102], reforçando a necessidade de expertise do profissional para garantir o benefício do tratamento.

3. Reestenose carotídea

Um dos receios de longo prazo de ambas as técnicas inclui a ocorrência de reestenose carotídea. Uma série [103] identificou ocorrência de reestenose em 9,2%, em que 48,2% destes requereram novo procedimento. Nesta casuística, houve maior risco de AVC ipsilateral nos pacientes com reestenose, sendo a hipertensão, vasoreatividade cerebral e angioplastia sem stent identificados como preditores. Ainda assim, há grande debate sobre o tema, em que a grande variação de prevalência (3-30%) pode ser em parte explicada pelas diferentes formas de definição de reestenose, especialmente pela inerente alteração de interpretação ao principal método de acompanhamento pós angioplastia, o US de carótidas. Há ainda dificuldade de avaliar em qual grupo que este achado pode representar maior risco clínico. Uma meta-análise com mais de 17 mil pacientes encontrou maior chance de reestenose pós revascularização carotídea (incluindo tratamento cirúrgico e endovascular) em pacientes do sexo feminino, diabéticos, dislipidêmicos, com doença renal crônica, hipertensão e estenose pré tratamento >70%. Contudo, uma análise de subgrupo demonstrou que sexo feminino e tabagismo não foram preditores de risco se avaliados apenas os submetidos a angioplastia de carótida, além de identificar que estado sintomático na apresentação do quadro foi associado a menor risco de reestenose no tratamento endovascular [104].

4. Estenose carotídea assintomática

Um dos tópicos mais recentes e ainda em estudo sobre o tratamento endovascular é o seu uso em pacientes assintomáticos. Há evidência científica para essa prática apoiada em *trials* que compararam a angioplastia de carótida versus endarterectomia nesse grupo, como o próprio SAPHIRE e CREST. Não há dúvida de que o grau de estenose é um dos mais relevantes fatores para predizer risco de AVCi em pacientes assintomáticos, com relação linear [105], com ainda maior risco nos que apresentam estenose progressiva [106]. Dessa forma, inicialmente foram conduzidos estudos como o ACAS [80] e o ACST [83], que demonstraram benefício do tratamento com endarterectomia de estenoses carotídeas assintomática. Uma avaliação conjunta desses dados confirmou o benefício, desde que respeitado baixo índice de complicação, ainda que com pequena redução de risco absoluto e um elevado número necessário para tratar [107]. O *trial* ACT-I randomizou 1453 pacientes com estenose carotídea assintomática (70-99%) para comparação entre endarterectomia e angioplastia por stent, demonstrando não inferioridade entre os métodos neste grupo [108]. Uma meta-análise envolvendo o ACT-I, CREST, EVA-3S, ICSS e SAPHIRE concluiu taxas similares de um desfecho composto entre morte, AVC e infarto do miocárdio [109]. O seguimento de longo prazo (10 anos) dos pacientes avaliados no CREST demonstrou manutenção do benefício, sem piora do desfecho inicialmente encontrado [110].

Ressalta-se que o avanço do tratamento endovascular em serviços de referência no **Brasil** tem permitido desfechos progressivamente melhores, com eficácia e segurança, permitindo a utilização da angioplastia de carótida como tratamento de primeira linha. Em uma série nacional, 200 casos consecutivos foram analisados, entre pacientes com estenose sintomática acima de 50% (n=127) e estenose assintomática acima de 60% (n=73), sem que houvesse diferença estatística entre os principais desfechos de segurança como AVC isquêmico ou hemorrágico ipsilateral, com baixas taxas de

complicações, em conformidade com as recomendações dos principais guidelines sobre revascularização carotídea. [111]. A maior utilização de acesso radial para procedimentos de neurointervenção [112], amplia o horizonte terapêutico em arco aórtico difícil. Nos casos de estenose bilateral, uma abordagem em dois tempos parece ser a estratégia mais segura [113].

Por fim, retomamos a discussão de que a concepção da superioridade de revascularização carotídea sobre o tratamento clínico advém de contexto histórico de terapia medicamentosa mais modesta, que a evidência científica atual aponta para baixo risco de evolução desfavorável sob o atual tratamento clínico em casos de estenose carotídea assintomática, requerendo baixíssimas taxas de complicação (<3%) para sustentar o benefício clínico [114] [115]. Dessa forma, impõe-se o desafio de demonstrar, sob a égide do melhor manejo clínico moderno, um desfecho favorável do uso da terapia endovascular [116]. Para auxiliar nessa questão, o recente ACST-2 [117] avaliou 3625 pacientes em 130 centros com estenose carotídea (>60%) assintomática, randomizados para endarterectomia ou angioplastia de carótida. O estudo mostrou diminuta taxa de AVCi incapacitante ou morte (1%), denotando segurança de ambas técnicas, além de desfechos comparáveis no longo termo. Para obter ainda mais respostas, aguardamos os dados do CREST-2 [118], que avaliará pacientes assintomáticos com estenose grave de carótida contrapondo ambas modalidades de revascularização carotídea versus tratamento clínico otimizado.

	NASCET	ECST	ACAS	ACST
Ano de publicação	1991	1991	1995	2004
Número de pacientes	659	778	1662	3120
Perfil de paciente	Estenose sintomática >70%	Estenose sintomática >70%	Estenose assintomática >60%	Estenose assintomática >70%

Tabela 1. Principais estudos com endarterectomia

	SAPPHIRE	CREST	ICSS	ACT-1	ACST-2	HCRP
Ano de publicação	2004	2010	2015	2016	2021	2015
Número de pacientes	334	2502	1710	1453	3625	200
Perfil de paciente	Alto risco cirúrgico + sintomática >50% ou assintomática >80%	Estenose sintomática >50% ou assintomática >60%	Estenose sintomática >50%	Estenose assintomática >70%	Estenose assintomática >60%	Estenose sintomática >50% ou assintomática >60%

Tabela 2. Principais estudos com angioplastia

O tratamento endovascular da estenose carotídea por meio da angioplastia de stent tem se mostrado uma técnica eficaz e segura para a revascularização carotídea. Desde a publicação dos sólidos dados produzidos pelo estudo CREST o número de indicações de angioplastia tem crescido, ao passo que o de endarterectomia tem reduzido [119]. O perfil de segurança da terapêutica intervencionista está em franca evolução, por diversos fatores, destacando a melhora do tratamento clínico, uso de stents de células fechadas, técnicas de proteção embólica cerebral, melhora de performance e expertise dos operadores e utilização de acessos alternativos (radial, punção direta). Assim, uma nova era, com mudança do paradigma da melhor técnica de revascularização carotídea, já sinalizada em registros multicêntricos de menor risco de AVCi em procedimentos endovasculares quando comparados a endarterectomia [120], parece inevitável.

-
- 1- Fisher CM. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry*. 1951; 65:346-377
 - 2- Estol CJ. Dr C. Miller Fisher and the history of carotid artery disease. *Stroke*. 1996 Mar;27(3):559-66. doi: 10.1161/01.str.27.3.559. PMID: 8610329.
 - 3 - Lange, Marcos C. et al. Incidence and mortality of ischemic stroke subtypes in Joinville, Brazil: a population-based study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2015, v. 73, n. 8 [Accessed 10 September 2021] , pp. 648-654. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0004-282X20150081>>. ISSN 1678-4227. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150081>.
 - 4- Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Khatri P, Ferioli S, Adeoye O, Broderick JP, Kleindorfer D. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):36-41. doi: 10.1159/000341410. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23075828; PMCID: PMC3626492.
 - 5- Touzé E. Natural history of asymptomatic carotid artery stenosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Oct;164(10):793-800. doi: 10.1016/j.neurol.2008.07.005. Epub 2008 Sep 3. PMID: 18771786.
 - 6- Ministério da Saúde; Painéis Saúde Brasil; disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/saude-brasil/mortalidade-geral/> (consultado em 10/09/2021)
 - 7- 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association
 - 8- McColgan P, Bentley P, McCarron M, Sharma P. Evaluation of the clinical utility of a carotid bruit. *QJM*. 2012 Dec;105(12):1171-7. doi: 10.1093/qjmed/hcs140. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22886230.
 - 9- Mark O McCarron, MD, FRCPLarry B Goldstein, MD, FAAN, FANA, FAHADavid B Matchar, MD. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis. Uptodate, consultado em 07/09/21
 - 10- Goldstein LB. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: Lack of Clinical Benefit, Potential for Harm. *JAMA*. 2021 Feb 2;325(5):443-444. doi: 10.1001/jama.2020.26440. PMID: 33528518.
 - 11- Jonas DE, Feltner C, Amick HR, et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Jul. (Evidence Syntheses, No. 111.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223225/> (acessado em 10/09/21)
 - 12- US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Donahue K, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kubik M, Ogedegbe G, Pbert L,

Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Feb 2;325(5):476-481. doi: 10.1001/jama.2020.26988. PMID: 33528542.

13- Wolpert SM, Caplan LR. Current role of cerebral angiography in the diagnosis of cerebrovascular diseases. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Jul;159(1):191-7. doi: 10.2214/ajr.159.1.1609697. PMID: 1609697.

14- O'Donnell TF Jr, Erdoes L, Mackey WC, McCullough J, Shepard A, Heggerick P, Isner J, Callow AD. Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings at carotid endarterectomy. *Arch Surg*. 1985 Apr;120(4):443-9. doi: 10.1001/archsurg.1985.01390280037009. PMID: 3885910.

15 Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. 1990 Feb;21(2):209-22. doi: 10.1161/01.str.21.2.209. PMID: 2406993.

16- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*. 1991 Jun;22(6):711-20. doi: 10.1161/01.str.22.6.711. PMID: 2057968.

17 - MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991 May 25;337(8752):1235-43. PMID: 1674060.

18- Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. 1994 Dec;25(12):2435-9. doi: 10.1161/01.str.25.12.2435. PMID: 7974586.

19- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):107-16. doi: 10.1016/s0140-6736(03)12228-3. PMID: 12531577.

20- Zwiebel WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations, and indications. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Jan;158(1):29-36. doi: 10.2214/ajr.158.1.1727355. PMID: 1727355.

21- Hunink MG, Polak JF, Barlan MM, O'Leary DH. Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Mar;160(3):619-25. doi: 10.2214/ajr.160.3.8430567. PMID: 8430567.

22- Huston J 3rd, James EM, Brown RD Jr, Lefsrud RD, Ilstrup DM, Robertson EF, Meyer FB, Hallett JW. Redefined duplex ultrasonographic criteria for diagnosis of carotid artery stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2000 Nov;75(11):1133-40. doi: 10.4065/75.11.1133. PMID: 11075742.

23- Zierler RE, Jordan WD, Lal BK, Mussa F, Leers S, Fulton J, Pevec W, Hill A, Murad MH. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures. *J Vasc Surg*. 2018 Jul;68(1):256-284. doi: 10.1016/j.jvs.2018.04.018. Erratum in: *J Vasc Surg*. 2018 Nov;68(5):1623. PMID: 29937033.

- 24- Suwanwela N, Can U, Furie KL, Southern JF, Macdonald NR, Ogilvy CS, Hansen CJ, Buonanno FS, Abbott WM, Koroshetz WJ, Kistler JP. Carotid Doppler ultrasound criteria for internal carotid artery stenosis based on residual lumen diameter calculated from en bloc carotid endarterectomy specimens. *Stroke*. 1996 Nov;27(11):1965-9. doi: 10.1161/01.str.27.11.1965. PMID: 8898799.
- 25- Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Willfort A, Haumer M, Nachtmann T, Müllner M, Lang W, Ahmadi R, Minar E. Quantification of internal carotid artery stenosis with duplex US: comparative analysis of different flow velocity criteria. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):431-9. doi: 10.1148/radiol.2321030791. PMID: 15286315.
- 26- Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJ, Wartolowska K, Berry E; NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*. 2006 May 6;367(9521):1503-12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68650-9. PMID: 16679163.
- 27- Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vasc Surg*. 1989 Apr;9(4):548-57. doi: 10.1067/mva.1989.vs0090548. PMID: 2651727.
- 28 - El-Barghouty NM, Levine T, Ladva S, Flanagan A, Nicolaidis A. Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 May;11(4):414-6. doi: 10.1016/s1078-5884(96)80172-9. PMID: 8846173.
- 29- Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):91-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006091. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25406150; PMCID: PMC4280234.
- 30- Criswell BK, Langsfeld M, Tullis MJ, Marek J. Evaluating institutional variability of duplex scanning in the detection of carotid artery stenosis. *Am J Surg*. 1998 Dec;176(6):591-7. doi: 10.1016/s0002-9610(98)00287-6. PMID: 9926796.
- 31- Jahromi AS, Cinà CS, Liu Y, Clase CM. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2005 Jun;41(6):962-72. doi: 10.1016/j.jvs.2005.02.044. PMID: 15944595.
- 32- Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Willfort A, Haumer M, Nachtmann T, Müllner M, Lang W, Ahmadi R, Minar E. Quantification of internal carotid artery stenosis with duplex US: comparative analysis of different flow velocity criteria. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):431-9. doi: 10.1148/radiol.2321030791. PMID: 15286315.
- 33- Dawson DL, Zierler RE, Strandness DE Jr, Clowes AW, Kohler TR. The role of duplex scanning and arteriography before carotid endarterectomy: a prospective study. *J Vasc Surg*. 1993 Oct;18(4):673-80; discussion 680-3. PMID: 8411475.
- 34- Fujitani RM, Mills JL, Wang LM, Taylor SM. The effect of unilateral internal carotid arterial occlusion upon contralateral duplex study: criteria for accurate interpretation. *J Vasc Surg*. 1992 Sep;16(3):459-67; discussion 467-8. PMID: 1522650.

- 35- Qureshi AI, Suri MF, Ali Z, Kim SH, Fessler RD, Ringer AJ, Guterman LR, Budny JL, Hopkins LN. Role of conventional angiography in evaluation of patients with carotid artery stenosis demonstrated by Doppler ultrasound in general practice. *Stroke*. 2001 Oct;32(10):2287-91. doi: 10.1161/hs1001.096613. PMID: 11588315.
- 36- Nederkoorn PJ, Mali WP, Eikelboom BC, Elgersma OE, Buskens E, Hunink MG, Kappelle LJ, Buijs PC, Wüst AF, van der Lugt A, van der Graaf Y. Preoperative diagnosis of carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive testing. *Stroke*. 2002 Aug;33(8):2003-8. doi: 10.1161/01.str.0000021900.58396.44. PMID: 12154253.
- 37- Johnston DC, Goldstein LB. Clinical carotid endarterectomy decision making: noninvasive vascular imaging versus angiography. *Neurology*. 2001 Apr 24;56(8):1009-15. doi: 10.1212/wnl.56.8.1009. PMID: 11320170.
- 38- U-King-Im JM, Hollingworth W, Trivedi RA, Cross JJ, Higgins NJ, Graves MJ, Gutnikov S, Kirkpatrick PJ, Warburton EA, Antoun NM, Rothwell PM, Gillard JH. Cost-effectiveness of diagnostic strategies prior to carotid endarterectomy. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):506-15. doi: 10.1002/ana.20591. PMID: 16178014.
- 39- Ten Kate GL, van den Oord SC, Sijbrands EJ, van der Lugt A, de Jong N, Bosch JG, van der Steen AF, Schinkel AF. Current status and future developments of contrast-enhanced ultrasound of carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2013 Feb;57(2):539-46. doi: 10.1016/j.jvs.2012.07.028. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23153422.
- 40- Landry A, Spence JD, Fenster A. Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):864-9. doi: 10.1161/01.STR.0000121161.61324.ab. Epub 2004 Mar 11. PMID: 15017019.
- 41- Wessels T, Harrer JU, Stetter S, Mull M, Klötzsch C. Three-dimensional assessment of extracranial Doppler sonography in carotid artery stenosis compared with digital subtraction angiography. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1847-51. doi: 10.1161/01.STR.0000133248.71808.38. Epub 2004 Jun 17. PMID: 15205489.
- 42- Kern R, Szabo K, Hennerici M, Meairs S. Characterization of carotid artery plaques using real-time compound B-mode ultrasound. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):870-5. doi: 10.1161/01.STR.0000120728.72958.4A. Epub 2004 Mar 4. PMID: 15001797.
- 43- Wilterdink JL, Feldmann E, Furie KL, Bragoni M, Benavides JG. Transcranial Doppler ultrasound battery reliably identifies severe internal carotid artery stenosis. *Stroke*. 1997 Jan;28(1):133-6. doi: 10.1161/01.str.28.1.133. PMID: 8996501.
- 44 - Can U, Furie KL, Suwanwela N, Southern JF, Macdonald NR, Ogilvy CS, Buonanno FS, Koroshetz WJ, Kistler JP. Transcranial Doppler ultrasound criteria for hemodynamically significant internal carotid artery stenosis based on residual lumen diameter calculated from en bloc endarterectomy specimens. *Stroke*. 1997 Oct;28(10):1966-71. doi: 10.1161/01.str.28.10.1966. PMID: 9341705.

- 45- Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freund HJ. Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology*. 1994 Apr;44(4):615-8. doi: 10.1212/wnl.44.4.615. PMID: 7909360.
- 46- Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1468-81. doi: 10.1212/wnl.62.9.1468. PMID: 15136667.
- 47 - Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lövblad KO, Wright VL, Janket SJ, Baird AE. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2008 Aug;39(8):2237-48. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.509877. Epub 2008 Jun 12. PMID: 18556586.
- 48- Bowen BC, Quencer RM, Margosian P, Pattany PM. MR angiography of occlusive disease of the arteries in the head and neck: current concepts. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Jan;162(1):9-18. doi: 10.2214/ajr.162.1.8273698. PMID: 8273698.
- 49- Nederkoorn PJ, Elgersma OE, Mali WP, Eikelboom BC, Kappelle LJ, van der Graaf Y. Overestimation of carotid artery stenosis with magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography. *J Vasc Surg*. 2002 Oct;36(4):806-13. PMID: 12368742.
- 50- Tsuruda JS, Saloner D, Anderson C. Noninvasive evaluation of cerebral ischemia. Trends for the 1990s. *Circulation*. 1991 Feb;83(2 Suppl):1176-89. PMID: 1991398.
- 51- Kassem M, Florea A, Mottaghy FM, van Oostenbrugge R, Kooi ME. Magnetic resonance imaging of carotid plaques: current status and clinical perspectives. *Ann Transl Med*. 2020 Oct;8(19):1266. doi: 10.21037/atm-2020-cass-16. PMID: 33178798; PMCID: PMC7607136.
- 52- Corti R, Ferrari C, Roberti M, Alerci M, Pedrazzi PL, Gallino A. Spiral computed tomography: a novel diagnostic approach for investigation of the extracranial cerebral arteries and its complementary role in duplex ultrasonography. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):984-9. doi: 10.1161/01.cir.98.10.984. PMID: 9737518.
- 53- Koelemay MJ, Nederkoorn PJ, Reitsma JB, Majoie CB. Systematic review of computed tomographic angiography for assessment of carotid artery disease. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2306-12. doi: 10.1161/01.STR.0000141426.63959.cc. Epub 2004 Sep 2. PMID: 15345798.
- 54- Riles TS, Eidelman EM, Litt AW, Pinto RS, Oldford F, Schwartzberg GW. Comparison of magnetic resonance angiography, conventional angiography, and duplex scanning. *Stroke*. 1992 Mar;23(3):341-6. doi: 10.1161/01.str.23.3.341. PMID: 1542893.
- 55- Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, Tseng YC, Lin SK, Wang LJ, Wong YC. Multi-Slice CT angiography in diagnosing total versus near occlusions of the internal carotid artery: comparison with catheter angiography. *Stroke*. 2004 Jan;35(1):83-5. doi: 10.1161/01.STR.0000106139.38566.B2. Epub 2003 Dec 18. PMID: 14684778.

- 56- Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009;119:2376–82.
- 57- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207. PMID: 9887164.
- 58- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol*. 1991 Feb;14(2 Suppl 1):11-16. doi: 10.1002/clc.4960141302. PMID: 2044253.
- 59- Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*. 1985 May-Jun;5(3):293-302. doi: 10.1161/01.atv.5.3.293. PMID: 3994585.
- 60- Selwaness M, van den Bouwhuisen Q, van Onkelen RS, Hofman A, Franco OH, van der Lugt A, Wentzel JJ, Vernooij M. Atherosclerotic plaque in the left carotid artery is more vulnerable than in the right. *Stroke*. 2014 Nov;45(11):3226-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005202. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25228259.
- 61- Moore WS, Malone JM. Effect of flow rate and vessel calibre on critical arterial stenosis. *J Surg Res*. 1979 Jan;26(1):1-9. doi: 10.1016/0022-4804(79)90071-4. PMID: 759722.
- 62- Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA, Touboul PJ. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*. 1992 Dec;23(12):1705-11. doi: 10.1161/01.str.23.12.1705. PMID: 1448818.
- 63- Pujia A, Rubba P, Spencer MP. Prevalence of extracranial carotid artery disease detectable by echo-Doppler in an elderly population. *Stroke*. 1992 Jun;23(6):818-22. doi: 10.1161/01.str.23.6.818. PMID: 1595098.
- 64- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS, D'Agostino RB. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994 Jun;44(6):1046-50. doi: 10.1212/wnl.44.6.1046. PMID: 8208397.
- 65- Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):e11-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561837. Epub 2009 Nov 19. PMID: 19926843.
- 66- Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991 Dec 18;266(23):3289-94. PMID: 1960828.
- 67 - Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American

Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375. Epub 2021 May 24. Erratum in: *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e483-e484. PMID: 34024117.

68- Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, Hachinski VC, Ferguson GG, Barnett HJ. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*. *Stroke*. 1994 Feb;25(2):304-8. doi: 10.1161/01.str.25.2.304. PMID: 8303736.

69- Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Harbison JW, Hachinski VC, Barnett HJ, Simard D. The risk of stroke in patients with first-ever retinal vs hemispheric transient ischemic attacks and high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*. *Arch Neurol*. 1995 Mar;52(3):246-9. doi: 10.1001/archneur.1995.00540270034016. PMID: 7872876.

70- Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, Hachinski V, Barnett HJ. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group*. *J Neurosurg*. 1995 Nov;83(5):778-82. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0778. PMID: 7472542.

71- Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, Meldrum H, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Risk, causes, and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal-carotid-artery stenosis. *Lancet*. 2001 Apr 14;357(9263):1154-60. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04332-4. PMID: 11323042.

72- de Weerd M, Greving JP, de Jong AW, Buskens E, Bots ML. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1105-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532218. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19246704.

73 - Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke*. 2007 May;38(5):1470-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477091. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17363718.

74 - Balestrini S, Lupidi F, Balucani C, Altamura C, Vernieri F, Provinciali L, Silvestrini M. One-year progression of moderate asymptomatic carotid stenosis predicts the risk of vascular events. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):792-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671461. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23287778.

75- King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):3711-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563056. Epub 2009 Oct 22. PMID: 19850894.

76- Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):663-71. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70120-4. Epub 2010 May 31. PMID: 20554250; PMCID: PMC2890862.

- 77- Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, Geroulakos G, Nicolaides AN; Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2009 Apr;49(4):902-9. doi: 10.1016/j.jvs.2008.10.059. Epub 2009 Feb 15. PMID: 19223148.
- 78 - Kuk M, Wannarong T, Beletsky V, Parraga G, Fenster A, Spence JD. Volume of carotid artery ulceration as a predictor of cardiovascular events. *Stroke.* 2014 May;45(5):1437-41. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005163. Epub 2014 Apr 8. Erratum in: *Stroke.* 2014 Jun;45(6):e112. PMID: 24713529.
- 79 - Kashiwazaki D, Yoshimoto T, Mikami T, Muraki M, Fujimoto S, Abiko K, Kaneko S. Identification of high-risk carotid artery stenosis: motion of intraplaque contents detected using B-mode ultrasonography. *J Neurosurg.* 2012 Sep;117(3):574-8. doi: 10.3171/2012.6.JNS111922. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22817904.
- 80- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995 May 10;273(18):1421-8. PMID: 7723155.
- 81 - Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Dec;45(12):3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25355838; PMCID: PMC5020564.
- 82 - Baker WH, Howard VJ, Howard G, Toole JF. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke.* 2000 Oct;31(10):2330-4. doi: 10.1161/01.str.31.10.2330. PMID: 11022059.
- 83- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 May 8;363(9420):1491-502. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16146-1. Erratum in: *Lancet.* 2004 Jul 31;364(9432):416. PMID: 15135594.
- 84- Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. *Mayo Clin Proc.* 1992 Jun;67(6):513-8. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60456-x. PMID: 1434877.
- 85 - Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009;15(5):467-78. doi: 10.2174/138161209787315684. PMID: 19199975; PMCID: PMC2896785.

86 - Gröschel K, Ernemann U, Schulz JB, Nägele T, Terborg C, Kastrup A. Statin therapy at carotid angioplasty and stent placement: effect on procedure-related stroke, myocardial infarction, and death. *Radiology*. 2006 Jul;240(1):145-51. doi: 10.1148/radiol.2401050603. PMID: 16793975.

87 - Bockenheimer SA, Mathias K. Percutaneous transluminal angioplasty in arteriosclerotic internal carotid artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1983 May-Jun;4(3):791-2. PMID: 6224406; PMCID: PMC8334973.

88- Castaneda-Zuniga WR, Formanek A, Tadavarthi M, Vlodaver Z, Edwards JE, Zollikofer C, Amplatz K. The mechanism of balloon angioplasty. *Radiology*. 1980 Jun;135(3):565-71. doi: 10.1148/radiology.135.3.7384437. PMID: 7384437.

89- Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, Vitek J, King P, Jordan WD, Fisher WS. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation*. 1997 Jan 21;95(2):376-81. doi: 10.1161/01.cir.95.2.376. PMID: 9008452.

90- Theron J, Courtheoux P, Alachkar F, Bouvard G, Maiza D. New triple coaxial catheter system for carotid angioplasty with cerebral protection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990 Sep-Oct;11(5):869-74; discussion 875-7. PMID: 2145730; PMCID: PMC8334090.

91 - Goodney PP, Travis LL, Malenka D, Bronner KK, Lucas FL, Cronenwett JL, Goodman DC, Fisher ES. Regional variation in carotid artery stenting and endarterectomy in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jan;3(1):15-24. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.864736. Epub 2009 Dec 8. PMID: 20123667; PMCID: PMC5240818.

92- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1493-501. doi: 10.1056/NEJMoa040127. PMID: 15470212.

93 - Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE; SAPPHERE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1572-9. doi: 10.1056/NEJMoa0708028. PMID: 18403765.

94- Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):893-902. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70196-0. Epub 2008 Sep 5. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):135. PMID: 18774746.

95- Kastrup A, Gröschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2003 Mar;34(3):813-9. doi: 10.1161/01.STR.0000058160.53040.5F. Epub 2003 Feb 13. PMID: 12624315.

96 - Naylor AR. SPACE: Not the final frontier. *Lancet* 2006 Oct 7; 368:1215-6.

- 97 - Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, Jansen O, Mansmann U, Hacke W; SPACE 2 Investigators. SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Jun;51(6):761-5. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.02.005. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085660.
- 98 - Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X; EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1660-71. doi: 10.1056/NEJMoa061752. PMID: 17050890.
- 99 - Theiss W, Langhoff R, Schulte KL. SPACE and EVA-3S: two failed studies? *Vasa*. 2007;36:77-9.
- 100 - Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WP, Beard JD, Cleveland T, Engelter ST, Lyrer PA, Ford GA, Dorman PJ, Brown MM; International Carotid Stenting Study investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):529-38. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61184-3. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25453443; PMCID: PMC4322188.
- 101- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):11-23. doi: 10.1056/NEJMoa0912321. Epub 2010 May 26. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):498. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):198. PMID: 20505173; PMCID: PMC2932446.
- 102- Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, Gray WA, Ferguson RD, Katzen BT, Rosenfield K, Goldstein J, Cutlip DE, Morrish W, Lal BK, Sheffet AJ, Tom M, Hughes S, Voeks J, Kathir K, Meschia JF, Hobson RW 2nd, Brott TG. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 Mar;19(2):153-62. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.001. PMID: 20189092; PMCID: PMC2933081.
- 103 - Zapata-Arriaza E, Moniche F, González A, Bustamante A, Escudero-Martínez I, De la Torre Laviana FJ, Prieto M, Mancha F, Montaner J. Predictors of Restenosis Following Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke*. 2016 Aug;47(8):2144-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012650. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27328701.
- 104 - Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, Jonnalagadda AK, Jabbour P, Rangel-Castilla L, Machinis T, Rivet DJ, Reavey-Cantwell J. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. *World Neurosurg*. 2019 May;125:414-424. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.065. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30822589.

- 106- Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):702-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.613711. Epub 2011 Jul 28. Erratum in: *Stroke*. 2014 Mar;45(3):e50. PMID: 21799164.
- 107- Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;2005(4):CD001923. doi: 10.1002/14651858.CD001923.pub2. PMID: 16235289; PMCID: PMC6669257.
- 108- Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, Wechsler L, Jaff MR, Gray W; ACT I Investigators. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 17;374(11):1011-20. doi: 10.1056/NEJMoa1515706. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26886419.
- 109- Sardar P, Chatterjee S, Aronow HD, Kundu A, Ramchand P, Mukherjee D, Nairooz R, Gray WA, White CJ, Jaff MR, Rosenfield K, Giri J. Carotid Artery Stenting Versus Endarterectomy for Stroke Prevention: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 9;69(18):2266-2275. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.053. PMID: 28473130.
- 110- Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH, Heck D, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Chaturvedi S, Lal BK, Voeks JH, Hobson RW 2nd; CREST Investigators. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 17;374(11):1021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505215. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26890472; PMCID: PMC4874663.
- 111- Castro-Afonso LH, Nakiri GS, Monsignore LM, Santos Dd, Camilo MR, Dias FA, Cougo-Pinto PT, Barreira CM, Alessio-Alves FF, Fábio SR, Pontes-Neto OM, Abud DG. Outcomes of carotid artery stenting at a high-volume Brazilian interventional neuroradiology center. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Mar;70(3):180-4. doi: 10.6061/clinics/2015(03)05. Epub 2015 Mar 1. PMID: 26017648; PMCID: PMC4449470.
- 112 - Ruzsa Z, Nemes B, Pintér L, Berta B, Tóth K, Teleki B, Nardai S, Jambrik Z, Szabó G, Kolvenbach R, Hüttl K, Merkely B. A randomised comparison of transradial and transfemoral approach for carotid artery stenting: RADCAR (RADial access for CARotid artery stenting) study. *EuroIntervention*. 2014 Jul;10(3):381-91. doi: 10.4244/EIJV10I3A64. PMID: 25042266.
- 113- Diehm N, Katzen BT, Iyer SS, White CJ, Hopkins LN, Kelley L; BEACH investigators. Staged bilateral carotid stenting, an effective strategy in high-risk patients - insights from a prospective multicenter trial. *J Vasc Surg*. 2008 Jun;47(6):1227-34. doi: 10.1016/j.jvs.2008.01.035. Epub 2008 Apr 28. PMID: 18440179.
- 114 - Raman G, Moorthy D, Hadar N, Dahabreh IJ, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, Lau J, Kitsios GD. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):676-685. doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00007. PMID: 23648949.
- 115- Cambria RP, Conrad MF. Asymptomatic carotid stenosis: Revisionist history is usually wrong. *J Vasc Surg*. 2020 Jan;71(1):2-4. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.029. PMID: 31864643.

116- Chaturvedi S, Chimowitz M, Brown RD Jr, Lal BK, Meschia JF. The urgent need for contemporary clinical trials in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2016 Nov 22;87(21):2271-2278. doi: 10.1212/WNL.0000000000003267. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683853; PMCID: PMC5123552.

117- Halliday, A., et al. (2021) Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *The Lancet*. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01910-3.

118- Howard VJ, Meschia JF, Lal BK, Turan TN, Roubin GS, Brown RD Jr, Voeks JH, Barrett KM, Demaerschalk BM, Huston J 3rd, Lazar RM, Moore WS, Wadley VG, Chaturvedi S, Moy CS, Chimowitz M, Howard G, Brott TG; CREST-2 study investigators. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis: Protocol of the CREST-2 clinical trials. *Int J Stroke*. 2017 Oct;12(7):770-778. doi: 10.1177/1747493017706238. Epub 2017 May 2. PMID: 28462683; PMCID: PMC5987521.

119- Otite FO, Khandelwal P, Malik AM, Chaturvedi S. National Patterns of Carotid Revascularization Before and After the Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial (CREST). *JAMA Neurol*. 2018 Jan 1;75(1):51-57. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3496. PMID: 29204653; PMCID: PMC5833495.

120- Cole TS, Mezher AW, Catapano JS, Godzik J, Baranoski JF, Nakaji P, Albuquerque FC, Lawton MT, Little AS, Ducruet AF. Nationwide Trends in Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting in the Post-CREST Era. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):579-587. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027388. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31847750.