

**DOENÇA CAROTÍDEA EXTRACRANIANA
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Planejamento e Elaboração - Gestões 2012/2015

Elaboração final: dezembro de 2015

Participantes:

Calógero Presti - Responsável do Projeto Diretrizes

Fausto Miranda Junior - Coordenador Geral - Projeto Diretrizes

José Carlos Costa Baptista Silva – Coordenador da Diretriz

Andre E. Stensoro – Vice Coordenador da Diretriz

Ivanésio Merlo

Liberato Karaoglan de Moura

Tulio Pinho Navarro

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as recomendações para diagnóstico e tratamento da Doença Arterial Periférica Obstrutiva.

CONFLITO DE INTERESSE:

Doença arterial Periférica Obstrutiva

SUMÁRIO

Introdução.....	4
Fatores de risco	4
Classificação	5
Diagnóstico.....	5
Clínico.....	5
Exame Físico	6
Pacientes assintomáticos	6
Pacientes sintomáticos.....	7
Exames de imagem não invasivos ³³	8
Tratamento	8
Tratamento clínico	8
Tratamento da Hipertensão	8
Tabagismo	8
Tratamento da dislipidemia	8
Tratamento com antiplaquetários.....	9
Revascularização	9
Tratamento periprocedimento de pacientes submetidos a endarterectomia carotídea ...	10
Técnica de eversão versus arteriotomia longitudinal	10
Anestesia local versus geral na endarterectomia	10
Endarterectomia versus angioplastia com <i>Stent</i>	11
Endarterectomia versus Angioplastia com implante de <i>Stent</i> com proteção	13
Uso de <i>remendo</i> versus fechamento primário	13
Tipos de <i>Remendos</i> usados	13
Uso de rotina versus uso seletivo de <i>shunt</i> em endarterectomia.....	14
Doente sintomático nos primeiros sete dias	14
Septuagenários e Octogenários.....	15
Cirurgião vascular versus não cirurgião	16
<i>Kinking</i>	16
Dissecção de carótida.....	17
Referências.....	18

Introdução

A aterosclerose é uma doença difusa e degenerativa das artérias, resultando em placas, que consistem em células necróticas, lipídios, e cristais de colesterol. Estas placas podem causar estenose, embolização e trombose. A aterosclerose tem predileção por determinadas artérias, incluindo a artéria carótida extracraniana.¹

A estenose de carótida extracraniana é importante causa de ataque isquêmico transitório², tais eventos são, na sua maioria, consequentes de embolismo cerebral decorrente de alteração da biologia da placa aterosclerótica.³

Fatores de risco

Os fatores de risco abaixo foram associados com estenose carotídea²⁻⁷ (B):

- Idade ≥ 75 anos;
- Dislipidemia;
- Tabaco;
- Hipertensão: observou-se aumento de cinco vezes na frequência de estenose de carótida extracraniana nos hipertensos em relação aos normotensos (OR: 5, IC de 95%), destacando a grande influência da hipertensão no desenvolvimento da estenose de carótida extracraniana;⁷
- Diabetes mellitus (D): notavelmente, diabetes e obesidade não foram associadas aos graus de estenose moderada-grave⁵.

Assim, idade avançada, tabagismo, dislipidemia e hipertensão são os principais fatores de risco associados a estenose carotídea⁵.

Sabe-se também que os fatores de risco cardiovasculares - colesterol total, tabagismo e pressão arterial sistólica - parecem estar mais fortemente associados à área total de placa e sua progressão do que à espessura das camadas íntima e média carotídeas e sua progressão a longo prazo (A)⁸.

Evidências mostram ainda que os níveis de proteína C-reativa podem ser úteis como complemento para avaliação mais precisa do risco vascular global (B)⁹.

Ainda, a prevalência de estenose carotídea parece variar significativamente em relação a raça. Indivíduos nativos americanos e caucasianos apresentam maior prevalência, enquanto que homens afro-americanos e mulheres asiáticas parecem ter a menor prevalência (B)¹⁰.

Ademais, a anatomia e geometria da carótida podem aumentar o risco de estenose independente dos fatores de riscos vasculares tradicionais e podem ainda auxiliar na

identificação precoce de pacientes com alto risco de desenvolvimento de aterosclerose nesta artéria(B)⁵.

Em pacientes assintomáticos recomenda-se que homens com doença arterial coronariana, hiperlipidemia e hipertensão sejam os principais candidatos a rastreamento frequente e/ou intervenção precoce (B)¹¹.

Classificação

O grau de estenose ainda é considerado o parâmetro determinante da gravidade da lesão e da escolha das opções terapêuticas (B).¹² Na década de 1990, os estudos North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (A)¹³ e European Carotid Surgery Trial (ESCET) (A) mostraram que a precisa quantificação do grau de estenose é fundamental para o planejamento da abordagem terapêutica mais apropriada (B)⁴.

Diferentes métodos estão disponíveis para mensurar o grau de estenose da artéria carótida interna, com base na redução do diâmetro luminal no local.

De acordo com a Sociedade de Radiologia Americana, os ensaios clínicos anteriores ao NASCET, o grau de estenose era determinado pela comparação do lúmen residual no ponto de máximo grau de estenose com uma estimativa do lúmen original na mesma área. Já que o lúmen original não pode ser representado na angiografia, sua medida exata é impossível. Enquanto o método utilizado no NASCET, compara o diâmetro do lúmen residual no ponto de maior estenose com o diâmetro normal da artéria carótida interna além do bulbo. Este método pode não refletir perfeitamente a carga da aterosclerose na artéria carótida interna proximal, porém minimiza a inter-variabilidade (D).¹⁵

Segundo o North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), a estenose pode ser classificada como: grau I (normal); grau II ou estenose leve (entre 1% e 29%); estenose moderada, nos graus III (entre 30% e 49%) e IV (entre 50% e 69%); estenose grave, no grau V (entre 70% e 99%), e oclusão, no grau VI (100%) (A)¹³.

Diagnóstico

Clínico

Os efeitos neurológicos da estenose de artéria carótida interna variam entre os pacientes, havendo evidências de que as habilidades visuais construtivo-espaciais são significativamente prejudicadas nestes indivíduos, independentemente da presença de outros sintomas (B).^{16, 7}

Estudo observacional com 136 pacientes sintomáticos mostrou que amaurose fugaz ocorria naqueles com placas carotídeas determinando estenose de moderada a grave. Os

resultados sugerem que a amaurose fugaz é dependente apenas de placas carotídeas instáveis, enquanto ataque isquêmico transitório e AVC são ambos dependentes tanto das placas carotídeas quanto de outros fatores patogênicos (B).¹⁸

Sintomas e achados oculares são preditores ruins da doença carotídea. Amaurose fugaz, placas de Hollenhorst e retinopatia de estase venosa demonstraram valor preditivo moderado, enquanto que todos os outros achados oculares não demonstraram valor preditivo na identificação da doença carotídea (B).¹⁹

É importante reconhecer as alterações cognitivas como um sintoma de doença carotídea, no seguimento desses pacientes (D).²⁰

Exame Físico

O exame físico pode mostrar sinais de acidente vascular cerebral: desvio de rima e/ou queda da pálpebra, déficit motor ou sensorial e distúrbios da fala. Exames oculares podem ocasionalmente identificar placas Hollenhorst, que ocorrem nas bifurcações de ramos da artéria central da retina, sugerindo episódios de embolia plaquetária. A ausculta cervical pode encontrar sopro carotídeo; no entanto, a ausência de sopro cervical não exclui a possibilidade de uma lesão significativa de bifurcação carotídea (A)^{13,21,22,23}.

Osopro é o som associado a fluxo sanguíneo turbulento, ouvido com o estetoscópio. Esses sons podem ocasionalmente se traduzir pela palpação de frêmito cervical. A avaliação é indicada quando pacientes apresentam sintomas relacionados com doença cardiovascular ou neurológica. Os sopros são produzidos por estenose intrínseca ou, eventualmente, por oclusão vascular a partir de compressão extrínseca (D).²⁴

Metanálise mostrou que a auscultação de sopro carotídeo é fator preditivo de risco cardiovascular (A).²⁵ A presença de sopro carotídeo está associada a aumento significativo da probabilidade de morte ou infarto do miocárdio. A auscultação da carótida apresentou baixa sensibilidade, de 11 a 51%, e alta especificidade, de 94 a 99% (A).²⁵ Auscultação para pesquisa de sopros cervicais é parte do exame físico de adultos, mas eles se correlacionam melhor com aterosclerose sistêmica do que com estenose carotídea significativa (B)²⁶. Ainda, foi observado que a probabilidade de sopro carotídeo não aumenta com a progressão do de estenose (A).²⁷

Ainda, apesar da probabilidade de estenose carotídea grave subjacente, a maioria dos pacientes com sopro cervical e pneumopletismografia ocular anormal, quando sem sintomas, são adequadamente tratados sem intervenção, a menos que outros sintomas se desenvolvam (B).²⁸

Pacientes assintomáticos

Em 2007, a United States Preventive Services Task Force (USPSTF) publicou recomendações para o diagnóstico de estenose carotídea²⁹. Em pacientes assintomáticos, a

USPSTF não recomenda rastreamento para doença carotídea na população assintomática adulta em geral. Não há evidências diretas que associem o diagnóstico em pacientes assintomáticos com a redução de AVC ipsilateral fatal ou não-fatal (A).

Estenose carotídea tem baixa prevalência na população adulta em geral. Triagem não invasiva com ultrassom resultaria em muitos resultados falso-positivos; testes de confirmação com Angiografia por Ressonância Magnética (ARM) parece ser a melhor estratégia para otimizar os benefícios e malefícios (em comparação com nenhum teste ou angiografia), mas ainda produz número significativo de resultados falso-positivos, devendo-se usar estes métodos diagnósticos para rastreamento apenas em indivíduos com fatores de risco para doença aterosclerótica.

Com base em ensaios clínicos randomizados conduzidos em pacientes assintomáticos, observou-se que se todos os testes de eco doppler colorido positivos fossem seguidos de angiografia por subtração digital, cerca de 1% das pessoas poderiam apresentar um AVC não-fatal como resultado da angiografia. Ainda, se todos os resultados positivos fossem confirmados por ressonância magnética ou tomografia computadorizada, pacientes seriam submetidos à endarterectomia sem necessidade, com consequências danosas sem benefícios reais (A)²⁹.

Em pacientes assintomáticos, mas com suspeita de estenose carotídea, o eco doppler colorido, realizado por técnico qualificado em laboratório certificado, é recomendado como teste diagnóstico inicial para detectar estenose carotídea hemodinamicamente significativa (A)²⁹.

Pacientes sintomáticos

Eco doppler colorido e angiografia por ressonância magnética foram igualmente bem-sucedidos em prever oclusão da artéria carótida de 100% ou 70% de estenose. Embora outros fatores, tais como custo, disponibilidade e experiência local possam influenciar a decisão de usar tais testes.³⁰ (A)

Revisão sistemática aponta ainda que a angiografia por ressonância magnética tem poder discriminatório maior quando comparado com eco doppler colorido no diagnóstico de estenose carotídea entre 70% e 99%, sendo um teste sensível e específico, em comparação com a angiografia por subtração digital, na avaliação de estenose deste vaso. Para detectar oclusão, tanto eco doppler colorido quanto angiografia por ressonância magnética foram precisos.³¹ (A)

A tomografia computadorizada também é precisa para detecção de doença grave da artéria carótida, especialmente para a detecção de oclusões. Porém, a qualidade metodológica limitada dos estudos existentes deve ser levada em consideração na interpretação desses resultados (B).³²

Exames de imagem não invasivos³³

Recomenda-se que a avaliação inicial de pacientes com sintomas neurológicos retinianos transitórios ou hemisféricos de possível origem isquêmica deva ser realizada com exames de imagens não-invasivos para detecção de doença carotídea extracraniana (C)³³.

O eco doppler colorido é recomendado para a detecção de estenose carotídea em pacientes que desenvolverem sintomas neurológicos focais correspondendo ao território irrigado pela artéria carótida interna (C)³³. Nestes indivíduos, quando não for possível obter resultado preciso com o eco doppler colorido, recomenda-se a realização de angiografia por ressonância magnética ou tomografia computadorizada (C)³³.

Quando houver sintomas neurológicos em pacientes sem doença carotídea, deve ser realizada ecocardiografia para procurar por alguma fonte de embolismo cardiogênico (C)³³.

Tratamento

O tratamento da estenose de carótida extracraniana deve incluir o tratamento clínico e pode ser dividido em 2 estratégias de acordo com o grau de estenose: cirurgia aberta e endovascular.

Tratamento clínico

Tratamento da Hipertensão³⁴⁻⁴⁰

Evidências de nível A mostram que para pacientes hipertensos assintomáticos, o uso de anti-hipertensivos é recomendado com o objetivo de manter a pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg. (A) Já em pacientes sintomáticos não há evidências de quais níveis devem ser alcançados para obtenção de benefícios.

Tabagismo⁴¹⁻⁴⁵

É recomendado que pacientes com estenose carotídea e tabagistas sejam aconselhados a cessar o tabagismo, ofertando-se suporte medicamentosas e psicológico para parar de fumar, com o objetivo de reduzir os riscos da progressão da aterosclerose e AVC. (B)

Tratamento da dislipidemia^{35,46,47}

Tratamento com estatina são recomendados para todos os pacientes com objetivo de reduzir o LDL abaixo de 100 mg/dL. (B)

Os níveis de triglicérides devem ser mantidos abaixo de 150mg/dl, devendo-se tratar a causa de base, muitas vezes, diabetes mellitus e intolerância a glicose. Se a hipertrigliceridemia for primária, pode-se, além da dieta, lançar mão dos fibratos.

Tratamento com antiplaquetários⁴⁷⁻⁵⁶

Doses diárias de 75 a 325mg de antiplaquetários são recomendadas para pacientes com aterosclerose obstrutiva ou não obstrutiva que envolva a carótida extracraniana para prevenção de infarto do miocárdio e outros eventos cardiovasculares, embora benefícios não tenham sido encontrados com seu uso na prevenção de AVC em pacientes assintomáticos⁴⁷⁻⁵⁰ (A).

Em pacientes com doença carotídea extracraniana obstrutiva e não obstrutiva que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório, o uso isolado de aspirina (75 a 325mg/dia), clopidogrel isolado (75 mg/dia) ou a aspirina/dipiridamol de liberação prolongada (25/200mg, duas vezes ao dia) é recomendado em preferência a combinação de aspirina com clopidogrel^{47, 50-54} (A).

Seleção do regime antiplaquetário deve ser individualizado com base no perfil do paciente, custo, tolerância e outras características clínicas (D). Agentes antiplaquetários são recomendados ao invés de anticoagulantes orais para pacientes sintomáticos (B)^{55,56} ou assintomáticos³³ (D).

Revascularização

Para pacientes com risco cirúrgico baixo ou moderado, que apresentaram AVC isquêmico não incapacitante ou sintomas cerebrais isquêmicos transitórios, deve ser realizada a endarterectomia, se a artéria carótida interna ipsilateral apresentar estenose superior a 70% em exames de imagem não-invasivos (A)^{57,58}, ou maior do que 50% em angiografia com cateter (B)⁵⁷⁻⁶⁰, quando a taxa antecipada de AVC ou mortalidade pré-operatória for menor que 6%. Nestas mesmas condições de diagnóstico por imagem, a angioplastia está recomendada como alternativa à endarterectomia para pacientes sintomáticos com risco de complicações secundárias a procedimentos endovasculares baixo ou moderado (B)⁶¹.

A endarterectomia de carótida foi benéfica para pacientes sintomáticos com 50% a 69% de estenose e altamente benéfica para estenose de 70% a 99% sem suboclusão. O benefício em pacientes com suboclusão da carótida foi considerado marginal no curto prazo e incerto no longo prazo. Ressalta-se que o benefício da endarterectomia depende não só do grau de estenose carotídea, mas também de vários outros fatores, incluindo o intervalo para a realização da cirurgia após o primeiro sintoma (A).^{62,63}

Em 2012, Guay e cols. (2012) comparou a endarterectomia mais a terapia medicamentosa com a terapia medicamentosa sozinha para pacientes sintomáticos e assintomáticos que sofriam de estenose da artéria carótida, em relação aos desfechos AVC e morte a longo prazo. Com base em seis ensaios clínicos randomizados (ECR) com 5733 pacientes assintomáticos, a endarterectomia não apresentou efeito na taxa de AVC e morte, enquanto que para pacientes sintomáticos (2 ECR com 5627 pacientes), reduziu o risco de morte e AVC apenas em pacientes graves. A endarterectomia foi considerada útil para pacientes recentemente sintomáticos, com estenose carotídea $\geq 50\%$ (NASCET), mas não acrescentou nenhum benefício em termos de AVC e morte para pacientes assintomáticos (A).⁶⁴

De acordo com os resultados de três grandes ensaios clínicos randomizados que compararam a endarterectomia com a terapia medicamentosa (5223 pacientes assintomáticos), a endarterectomia reduziu o risco de AVC ipsilateral e qualquer AVCI, em aproximadamente 30%, no período de três anos. Porém houve a ocorrência de cerca de 3% de episódios de AVC perioperatório ou morte. Nos pacientes acompanhados por três anos, a redução do risco absoluto foi considerada pequena, cerca de 1% ao ano, podendo ser maior com mais tempo de acompanhamento (A).⁶⁵

Com base em 47 estudos, Raman e cols. observaram que os ECR comparando angioplastia e endarterectomia em pacientes assintomáticos foram clinicamente heterogêneos, evidenciando a necessidade de estudos futuros para definir a técnica de revascularização que mais pode trazer benefícios (A).⁶⁶

Tratamento periprocedimento de pacientes submetidos a endarterectomia carotídea

Antes do procedimento é recomendada a administração de aspirina (81-325 mg/dia), podendo ser estendida indefinidamente após a cirurgia (A).^{49,67}

Técnica de eversão versus arteriotomia longitudinal

Para comparar a endarterectomia carotídea por eversão com a por arteriotomia longitudinal, a partir de estudos randomizados e não-randomizados, Antonopoulos e cols. incluíram 21 estudos. A eversão foi associada com redução significativa de AVC perioperatório, morte e morte relacionada a AVC. Em relação aos desfechos de longo prazo, a eversão apresentou redução significativa da oclusão da artéria carótida e mortalidade tardias. Assim, a técnica de eversão comparada a arteriotomia longitudinal foi associada a menor incidência dos desfechos estudados a curto (redução das taxas de AVC perioperatório, morte e morte relacionada ao AVC) e longo prazos (redução das taxas de oclusão carotídea e mortalidade tardias) (A).⁶⁸

Anestesia local versus geral na endarterectomia

A proporção de pacientes que apresentaram um AVC ou morreram, num prazo de 30 dias após a cirurgia, não diferiu significativamente entre estes dois tipos de técnicas anestésicas. A revisão sistemática fornece evidências que sugerem que pacientes e cirurgiões podem escolher qualquer tipo de anestesia, dependendo da situação clínica e de suas próprias preferências (A).⁶⁹

Para avaliar a influência da técnica anestésica sobre as taxas de complicações neurológicas e cardiopulmonares perioperatórias em pacientes submetidos à endarterectomia carotídea, foi realizado o estudo de Kasprzak e cols.. O estudo envolveu pacientes sintomáticos com estenose >70% e assintomáticos com estenose >80%. As taxas de complicações neurológicas foram semelhantes nos dois grupos (2%). As taxas de complicações cardiopulmonares também não foram significativamente diferentes (4% versus 1%). No entanto, a monitorização cardiorrespiratória perioperatório mostrou que pacientes operados sob anestesia geral apresentaram número significativamente maior de eventos hipertensivos, com valores de pressão arterial sistólica superior a 180 mmHg no pós-operatório. Não houve diferença no número de episódios de hipotensão pós-operatória (valores de pressão arterial sistólica <100 mmHg) entre os dois grupos (A).⁷⁰

Endarterectomia versus angioplastia com *Stent*

Revisão da Cochrane publicada em 2012 comparou a endarterectomia com o procedimento endovascular, associado ao tratamento medicamentoso, em pacientes sintomáticos ou assintomáticos. Tratamento endovascular está associado a risco aumentado de AVC ou morte periprocedimento em comparação a endarterectomia. No entanto, este excesso de risco parece estar limitado a pacientes mais idosos. A eficácia a longo prazo do tratamento endovascular e o risco de reestenose ainda não estão totalmente claros (A).⁷¹

Atualização de metanálise com 13 ensaios clínicos e 7501 pacientes (2012) mostrou que a angioplastia é inferior a endarterectomia em relação a incidência de AVC ou morte periprocedimento, especialmente em pacientes sintomáticos, embora a angioplastia seja associada a menor taxa de infarto do miocárdio. Estes procedimentos devem ser considerados como complementares, e não concorrentes, implicando seleção criteriosa dos pacientes para cada técnica. O acompanhamento variou de 30 dias a 65 meses. As técnicas cirúrgicas variaram, sendo a cirurgia endovascular mais frequentemente realizada com Wallstent e dispositivos de proteção cerebral (estudos publicados a partir de 2004), com o uso de aspirina e clopidogrel, antes do procedimento. O método para endarterectomia de carótida ficou a critério do cirurgião, e aspirina com ou sem clopidogrel antes da cirurgia foi relatada em mais da metade dos estudos. Os estudos foram publicados entre 1998 e 2010, e concluíram que a endarterectomia carotídea deve ser a primeira escolha para pacientes sintomáticos que requerem revascularização da carótida e a angioplastia com implante de *stent* da artéria carótida pode ser preferível em alguns pacientes de alto risco ou com condições anatômicas que tornem a cirurgia aberta tecnicamente difícil. A avaliação da perfusão miocárdica e a idade do paciente podem ajudar a escolher a melhor estratégia de tratamento (A).⁷²

Com base em 12 ECR com um total de 6973 pacientes, observou-se que a angioplastia com implante do *stent* esteve associada a taxas maiores de AVC periprocedimento e menores taxas de infarto do miocárdio e lesão de pares cranianos. Embora os resultados da meta-análise apoiem a endarterectomia como padrão-ouro de tratamento de pacientes com estenose severa da artéria carótida, a angioplastia é uma alternativa viável em pacientes com risco elevado de complicações cardíacas (A).⁷³

Com um total de 13 estudos, 3723 endarterectomias versus 3754 angioplastias com *stent* foram novamente avaliadas. Em relação aos desfechos a curto prazo, a angioplastia foi associada a risco elevado de AVC e morte ou AVC. Ainda, a angioplastia apresentou tendência de maiores taxas de morte e morte ou AVC incapacitante. A endarterectomia apresentou maiores taxas de infarto do miocárdio e danos dos nervos cranianos. Em relação aos desfechos a longo prazo, angioplastia esteve associada novamente a taxas maiores de AVC e morte ou AVC. A diferença nas taxas a longo prazo foi particularmente considerável em pacientes > 68 anos, mas pouca diferença foi observada nos pacientes com <68 anos. A meta-análise indica frequência significativamente menor de AVC após a endarterectomia de carótida, a longo prazo. Os resultados da endarterectomia de carótida parecem superiores a angioplastia, mas podem haver subgrupos, principalmente pacientes jovens, nos quais os resultados parecem equivalentes (A).⁷⁴

Metanálise com 13 ECR e um total de 7477 pacientes mostrou que a angioplastia com implante de *stent* foi associada a aumento do risco de desfechos periprocedimento e a longo prazo como morte, infarto do miocárdio ou AVC em relação a endarterectomia. Aumentou também 65% e 67% de mortes ou AVC e qualquer AVC. Porém, foi relacionada a redução de 55% e 85% do risco de infarto do miocárdio e lesões de nervos cranianos, respectivamente (A).⁷⁵ Dados de 3433 pacientes sintomáticos com estenose da carótida mostram que nos primeiros 120 dias após a randomização, ocorrência significativamente maior de AVC ou morte no grupo submetido a angioplastia e implante de *stent* do que no submetido a endarterectomia. A angioplastia com implante de *stent* para estenose carotídea sintomática pode ser tão segura quanto a endarterectomia em pacientes mais jovens, mas deve ser evitada especialmente em indivíduos mais velhos (≥ 70 anos) (A).⁷⁶

Em metanálise de ECR comparando a eficácia e segurança das técnicas endovasculares com a endarterectomia para estenose carotídea, com base em 11 estudos com 3258 pacientes, não houve diferença entre as duas técnicas quando comparada a ocorrência de AVC, morte, AVC em 30 dias e morte ou AVC, em 6 meses ou 1 ano. Porém, houve risco significativamente maior de morte ou AVC em 30 dias após angioplastia. O tratamento endovascular reduziu significativamente o risco em 30 dias de lesão de nervos cranianos (A).⁷⁷

Meir e cols. avaliaram a segurança relativa a curto prazo e eficácia intermediária da endarterectomia *versus* angioplastia com implante de *stent* em metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados e um total de 4796 pacientes. O risco de mortalidade *periprocedimento* ou acidente vascular cerebral foi menor para endarterectomia de carótida, principalmente pela redução do risco de AVC. A endarterectomia foi considerada superior a angioplastia com implante de *stent* a curto prazo, mas esta diferença não se manteve significativa a médio prazo. Da mesma forma que em outros estudos, houve número significativamente menor de lesão

de nervos cranianos e infarto do miocárdio no grupo submetido a tratamento endovascular (A).^{78,79}

Endarterectomia versus Angioplastia com implante de *Stent* com proteção

ECR avaliando 334 pacientes sintomáticos, com pelo menos 50% de estenose carotídea, ou assintomáticos, com pelo menos 80%, comparou a endarterectomia com angioplastia com implante de *stent* associado a proteção antiembólica. Os desfechos avaliados foram a incidência de eventos cardiovasculares em um ano (morte, AVC, infarto do miocárdio 30 dias após o procedimento e entre 31 dias e 1 ano). Os resultados mostraram que em pacientes com estenose grave e comorbidades, ambos os procedimentos foram similares (A).⁸⁰

Uso de *remendo* versus fechamento primário

Evidências limitadas sugerem que a angioplastia de carótida com *remendo* pode reduzir o risco de oclusão arterial perioperatória e reestenose. Ademais, parece reduzir o risco de AVC ipsilateral (B).⁸¹

Com base nos dados disponíveis, especialmente meta-análise/revisão sistemática de estudos bem conduzidos com ECR, observou-se que não há diferença nas taxas de AVC/óbito entre endarterectomia convencional com fechamento utilizando-*seremendo* e eversão. A incidência de reestenose significativa com eversão também é semelhante a quando se usa *remendo*, no entanto, eversão apresentou taxa mais baixa de reestenose do que o fechamento primário da arteriotomia de carótida (A).⁸²

Tipos de *Remendos* usados

O número de desfechos é muito pequeno para permitir conclusões. No entanto, há alguma evidência de que os *remendos* sintéticos podem ser superiores aos venosos, em termos de taxa de AVC perioperatório e reestenose. Formação de pseudoaneurisma pode ser mais comum após o uso de *remendo* de veia em comparação com *remendo* sintético. Comparado com outros *remendos* sintéticos, tais como o PTFe (politetrafluoretileno, o Dacron foi associado a um risco maior de: acidente vascular cerebral perioperatório e ataque isquêmico transitório ($p = 0,03$); reestenose em 30 dias ($p = 0,004$); AVC perioperatória ($p = 0,07$) e trombose carotídea perioperatória ($p = 0,1$) (A).⁸³

Revisão sistemática de ECR publicados entre 2002-2010 comparou o uso de rotina ou seletivo de *remendo* na angioplastia com endarterectomia com fechamento primário. Foram incluídos 23 estudos, com um total de 2157 procedimentos. Fechamento com *remendo* reduziu o risco combinado de AVC perioperatório e AVC tardio. O *remendo* também reduziu os riscos de oclusão arterial perioperatório e estenose recorrente. A metanálise sugere que a

arterioplastia com *remendo* reduziu o risco combinado perioperatório e risco a longo prazo de AVC e o risco de estenose (A).⁸⁴

Com o objetivo de avaliar qual a prática mais efetiva, a angioplastia com *remendo* ou endarterectomia com fechamento primário, foi realizada metanálise com base em seis estudos, com 882 cirurgias. Os autores observaram que *remendo* de rotina foi associado com redução significativa nos riscos de AVC ipsilateral durante o período perioperatório e durante acompanhamento a longo prazo. Houve ainda redução de AVC, AVC ou morte, oclusão arterial aguda e reestenose a longo prazo. Apenas três ensaios compararam o uso de *remendos* de PTFE com os *remendos* venosos. Menos pseudoaneurismas ocorreram naqueles que receberam enxertos sintéticos, mas a consequência clínica disto não foi clara. *Remendo* de rotina foi associado à redução dos riscos de acidente vascular cerebral ipsilateral e de morte, mas os resultados devem ser interpretados com cautela, devido ao pequeno número de desfechos, perdas significativas de seguimento e metodologia ruim de avaliação (A).⁸⁵

Os autores avaliaram os dados de três grandes ensaios clínicos randomizados e conduziram uma revisão sistemática da literatura para tentar identificar resultados adicionais em relação ao lado que a endarterectomia é realizada. A conclusão foi que o procedimento realizado pelo lado esquerdo foi associado com aumento das taxas de eventos adversos pós-operatórios (B).⁸⁶

Uso de rotina versus uso seletivo de *shunt* em endarterectomia

Estudo randomizado publicado em 2010 comparou os resultados do uso rotineiro versus seletivo de *shunt* durante endarterectomia de carótida. Ambos foram associados com uma baixa taxa de acidente vascular cerebral. Assim, ambos os métodos são aceitáveis, e os cirurgiões devem selecionar aquele com que se sentem mais confortáveis (A).⁸⁷

Doente sintomático nos primeiros sete dias

Revisão sistemática incluindo 383 estudos, mostrou que embora os riscos operatórios para pacientes sintomáticos fossem maiores do que para os assintomáticos, o risco em indivíduos com eventos oculares tende a ser menor do que nos com outra sintomatologia. Endarterectomia de urgência quando há sintomas em evolução apresentou risco maior de morte do que quando os sintomas são estáveis (A).⁸⁸

Revisão sistemática de artigos relacionados com a realização de endarterectomia de urgência, entre 1980 e 2008, concluiu que pacientes com problemas neurológicos instáveis apresentam maiores riscos de complicações se operados em regime de urgência. Afirma ainda que o ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral instável estão relacionados a aumento do risco operatório. Porém, a seleção cuidadosa dos pacientes é primordial, pois a cirurgia pode ser justificada se a história natural e o prognóstico destes forem significativamente piores do que o risco de evento menor perioperatório (A).⁸⁹

O mesmo resultado acima foi obtido por Rerkasem e cols. que realizaram revisão sistemática das publicações entre 1980 e 2008 com objetivo de avaliar o risco da endarterectomia em relação ao tempo para planejamento . O risco absoluto de AVC e morte após endarterectomia de urgência foi maior em pacientes com AVC em evolução e ataques isquêmicos transitórios consecutivos. No entanto, não houve diferença significativa entre endarterectomia precoce e tardia em pacientes estáveis neurologicamente, com ataques isquêmicos transitórios recentes ou AVC não incapacitante. Endarterectomia em regime de emergência para pacientes com AVC em evolução tem risco cirúrgico elevado, mas o risco pode ser um pouco mais baixo em pacientes com ataques isquêmicos transitórios consecutivos. Cirurgia na primeira semana em doentes neurologicamente estáveis com ataques isquêmicos transitórios ou acidente vascular cerebral menor não está associada com um risco operatório substancialmente maior do que a cirurgia tardia (A).⁹⁰

Para os pacientes sintomáticos com estenose grave da artéria carótida, angioplastia com implante de *stent* está associado a maior risco de acidente vascular cerebral ou morte periprocedimento do que endarterectomia de carótida. Foi avaliada a associação do tempo entre o evento isquêmico e o tratamento (0-7 dias, 8-14 dias, e >14 dias), com o risco de acidente vascular cerebral ou morte dentro de 30 dias após procedimento, por meio de análise conjunta dos dados de pacientes individuais randomizados para endarterectomia *versus* angioplastia. Com base em 2839 pacientes, nos primeiros 30 dias após a intervenção, AVC ou morte podem ocorrer com maior frequência no grupo angioplastia comparado ao grupo endarterectomia. Pacientes submetidos a endarterectomia com 7 dias do início dos sintomas apresentaram menores taxa de AVC ou morte periprocedimento. Pacientes tratados entre 8 e 14 dias apresentaram taxas de 3,4% e 8,1% de AVC ou morte para endarterectomia e angioplastia, respectivamente. O aumento do risco com angioplastia em comparação com endarterectomia parece ser maior em pacientes tratados no prazo de 7 dias de sintomas (A).⁹¹

Estudo publicado em 2011 avaliou os desfechos neurológicos de pacientes sintomáticos com estenose carotídea de acordo com o tempo entre o início dos sintomas e o tratamento intervencionista. Com base em 468 pacientes, com média de idade de 71 anos, submetidos à endarterectomia, os autores observaram que o intervalo médio entre o primeiro evento e a endarterectomia foi de sete dias, sendo que nesse intervalo a taxa de AVC e morte foi de quase 3,4%. Não houve diferença nos desfechos tardios encontrados após 30 dias entre os pacientes submetidos ao tratamento em sete dias e os que foram tratados em intervalos maiores (p=12). Ressalta-se que pacientes que tiveram infarto detectado na tomografia computadorizada cerebral pré-operatória apresentaram aumento do risco de deterioração neurológica pós-operatória. Como conclusão, recomenda-se que os pacientes sejam tratados em um momento em que o paciente apresente lesão cerebral pequena à tomografia computadorizada cerebral (B).⁹²

Septuagenários e Octogenários

Estudo retrospectivo incluindo pacientes sintomáticos octogenários que realizaram angioplastia com *stent*, no período de 1997 a 2007, contemplando 214 procedimentos em 211

pacientes, média de idade de 83 anos, encontrou mortalidade de 3,4% nos indivíduos octogenários e 3,3% nos não octogenários. Em 30 dias após o procedimento, AVC ocorreu em 6,8% octogenários e 4,6% não-octogenários ($p = 0,52$). O tempo médio de internação foi de 4,8 dias, não diferindo entre os dois grupos. A idade não foi um preditor de risco de 30 dias de AVC ou morte (B).⁹³

Bonati e cols., realizaram análise das informações individuais de 3433 pacientes, em três ensaios clínicos randomizados previamente publicados. Idade foi uma das únicas variáveis que interferiu significativamente no efeito do tratamento. Em pacientes com idade inferior a 70 anos, a taxa de AVC ou risco de morte após 120 dias foi de 5,8%, em pacientes submetidos a angioplastia, e 5,7% a endarterectomia. Em pacientes acima de 70 anos, foi encontrado um risco duas vezes maior em pacientes pós-angioplastia em relação à endarterectomia (12,0% versus 5,9%, $p=0,0053$). A curto prazo, a endarterectomia foi considerada mais segura que a angioplastia com implante de *stent*, devido a aumento do risco de acidente vascular cerebral em pacientes com idade superior a 70 anos, submetidos a este último procedimento. Já em pacientes mais jovens, pode ser tão seguro quanto a endarterectomia (A).⁹⁴

Antoniou e cols. realizaram revisão abrangente da literatura para analisar os resultados das intervenções carotídeas em idosos. Com base em 44 estudos, observaram que a angioplastia com implante de *stent* foi associada a aumento da incidência de AVC, em idosos quando comparados aos mais jovens. O mesmo não ocorreu no grupo endarterectomia. A mortalidade perioperatória não variou com a idade no grupo tratado com angioplastia com implante de *stent*, porém foi maior no grupo idoso tratado com endarterectomia. A incidência de infarto do miocárdio aumentou em doentes de idade avançada em ambos os grupos. Assim, a idade deve ser considerada no planejamento da intervenção de carótida. Angioplastia tem risco aumentado de eventos cerebrovasculares em pacientes idosos, mas a mortalidade se equivale a de pacientes mais jovens. Já a endarterectomia carotídea está associada a resultados neurológicos semelhantes em pacientes idosos e jovens, à custa do aumento da mortalidade (A).⁹⁵

Cirurgião vascular versus não cirurgião

Em 2013, Timaram CH e cols. avaliaram os desfechos dos procedimentos realizados exclusivamente por cirurgiões vasculares. O estudo mostrou a importância da realização destes procedimentos, tanto endarterectomia quanto angioplastia, por cirurgiões vasculares, devido a notável redução das taxas de AVC e morte (B).⁹⁶

Kinking

Com relação a terminologia, *coiling* é um alongamento da carótida interna em um espaço restrito, causando tortuosidade e resultando em uma curvatura em “C” ou “S” ou uma configuração circular. *Kinking* é uma variação do *coiling*, caracterizada por angulação de um ou

mais segmentos da carótida interna, geralmente associada a um significativo grau de estenose (B).^{97,98}

Série de casos com 81 pacientes sintomáticos, no qual foi feito o encurtamento e reimplante dos vasos na artéria carótida comum, com a inserção de um enxerto ou transposição do vaso para a artéria carótida externa, mostrou que a correção cirúrgica foi segura e eficaz no alívio dos sintomas e prevenção de acidente vascular cerebral. A correção cirúrgica deve ser considerada o tratamento padrão para pacientes com *kinking* carotídeo sintomático que não respondem à terapia antiplaquetária (C).⁹⁹

Publicado em 2005, ensaio clínico randomizado incluindo pacientes sintomáticos com alongamento isolado da carótida indicou que a correção cirúrgica de alongamento isolado da carótida com *coiling ou kinking* é melhor para a prevenção de acidente vascular cerebral que o tratamento medicamentoso, neste grupo de pacientes (A).¹⁰⁰

Em 1996, Ballota e cols. avaliaram em ECR a relação entre o alongamento da carótida interna com sintomas neurológicos com alto risco de AVC e compararam o tratamento cirúrgico com o medicamentoso. Observaram que todos os pacientes tratados cirurgicamente tiveram alívio completo dos sintomas neurológicos pré-operatórios e nenhum dos tratados clinicamente apresentou melhora. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, no que diz respeito ao risco de acidente vascular cerebral, três pacientes tratados medicamentosamente progrediram para oclusão total. Isto sugere que *kinking, coiling, tortuosidade e angulações* da carótida interna não são meramente curiosidade anatômica, mas sim, condição potencialmente incapacitante e até mesmo fatal (A).¹⁰¹

Dissecção de carótida

Metanálise de estudos observacionais, publicada em 2013, mostrou que a administração de antiagregantes plaquetários deve ser o tratamento preferencial de pacientes com dissecção carotídea, devido as vantagens em relação a segurança, facilidade de use menor custo (B).¹⁰²

Em 2008, uma revisão sistemática foi realizada com 13 estudos, mostrou uma taxa de sucesso de 100% para o procedimento endovascular. As patências primárias e em um ano comimplante de *stent* foi 100% e a taxa de mortalidade foi 0%. Assim, baseado em séries de casos, o tratamento de dissecção carotídea com *stent* mostrou excelente taxas de patências logo após o tratamento e após um ano (B).¹⁰³

Ensaio clínico randomizado avaliou 46 pacientes com pseudoaneurismas traumáticos de carótida dos quais. 25 foram submetidos a implante de *stent*. Houve 4 complicações nos indivíduos do grupo *stent*, três AVCs e 1 dissecção subclávia. Os autores observaram que pacientes com pseudoaneurismas contusos persistentes de carótida e submetidos a implante de *stent* apresentaram taxas altas de complicações (21%) e de oclusão (45%), concluindo que a terapia antitrombótica é a melhor opção de tratamento desta afecção (A).¹⁰⁴

Referências

Introdução e fatores de risco

1. Singh N. Atherosclerotic Disease of the Carotid Artery. Medscape. Acesso em 25 de agosto de 2014. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/463147-overview>
2. Sacco RL. Clinical practice. Extracranial carotid stenosis. N Engl J Med. 2001 Oct 11;345(15):1113-8.
3. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. Stroke. 2000 Mar;31(3):774-81.
4. Chiquete E, Torres-Octavo B, Cano-Nigenda V et al. [Characterisation of factors associated with carotid stenosis in a population at high risk]. Rev Neurol. 2014 Jun 16;58(12):541-7.
5. Phan TG, Beare RJ, Jolley D et al. Carotid artery anatomy and geometry as risk factors for carotid atherosclerotic disease. Stroke. 2012 Jun;43(6):1596-601.
6. Dua A, Patel B, Kuy S et al. Asymptomatic 50% to 75% internal carotid artery stenosis in 288 patients: risk factors for disease progression and ipsilateral neurological symptoms. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 2012 Dec;24(4):165-70.
7. Su TC, Jeng JS, Chien KL et al. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis: a community-based study in Taiwan. Stroke. 2001 Oct;32(10):2265-71.
8. Willeit J, Kiechl S, Santer P et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. Stroke. 1995 Sep;26(9):1582-7.
9. Mullenix PS, Steele SR, Martin MJ et al. C-reactive protein level and traditional vascular risk factors in the prediction of carotid stenosis. Arch Surg. 2007 Nov;142(11):1066-71.
10. Rockman CB, Hoang H, Guo Y et al. The prevalence of carotid artery stenosis varies significantly by race. J Vasc Surg. 2013 Feb;57(2):327-37.
11. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. Stroke. 2012 Jul;43(7):1818-23.

Classificação

12. Saba L, Mallarini G. Comparison between quantification methods of carotid artery stenosis and computed tomographic angiography. J Comput Assist Tomogr. 2010 May-Jun;34(3):421-30.

13. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients high with grade stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325:445-453.
14. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998; 351:1379-1387.
15. Grant EG, Benson CB, Moneta GL et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 2003 Nov;229(2):340-6.

Diagnóstico

Clínico

16. Rocque BG, Jackson D, Varghese T et al. Impaired cognitive function in patients with atherosclerotic carotid stenosis and correlation with ultrasound strain measurements. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):20-4.
17. Mead GE, Wardlaw JM, Lewis SC, et al. No evidence that severity of stroke in internal carotid occlusion is related to collateral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Jun;77(6):729-33.
18. Tegos TJ, Sabetai MM, Nicolaidis AN et al. Patterns of cerebrovascular symptomatology associated with carotid atheroma. *Eur J Neurol.* 2000 Sep;7(5):499-508.
19. McCullough HK, Reinert CG, Hynan LS, et al. Ocular findings as predictors of carotid artery occlusive disease: is carotid imaging justified? *J Vasc Surg.* 2004 Aug;40(2):279-86.
20. Demarin V, Zavoreo I, Kes VB. Carotid artery disease and cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):107-11.

Exame Físico

21. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) *Lancet.* 1998 May 9;351(9113):1379-87.
22. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998 Nov 12;339(20):1415-25.

23. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T et al. Carotid endarterectomy--an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):794-801.
24. Bruits and Hums of the Head and Neck. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 18.
25. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet*. 2008 May 10;371(9624):1587-94.
26. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Clinical significance of carotid bruits: an innocent finding or a useful warning sign? *Neurol Res*. 2008 Jun;30(5):523-30.
27. McColgan P, Bentley P, McCarron M, Sharma P. Evaluation of the clinical utility of a carotid bruit. *QJM*. 2012 Dec;105(12):1171-7.
28. Clagett GP, Youkey JR, Brigham RA et al. Asymptomatic cervical bruit and abnormal ocular pneumoplethysmography: a prospective study comparing two approaches to management. *Surgery*. 1984 Nov;96(5):823-30.

Pacientes assintomáticos

29. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Carotid Artery Stenosis: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2007; 147:854-859.

Pacientes sintomáticos

30. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V et al. Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review. *Ann Intern Med*. 1995 Mar 1;122(5):360-7.
31. Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke*. 2003 May;34(5):1324-32.
32. 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.

Exames de imagem não invasivos

33. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive summary. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Jan 1;81(1): E76-123.

Tratamento

Tratamento clínico

Tratamento da Hipertensão

34. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34:2741–8. (A)

35. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006; 37:577–617. (D)

36. PROGRESS Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–41. (A)

37. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35:776–85. (D)

38. Neal B, MacMahon S, Chapman N, et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356:1955–64. (D)

39. Grimm RH Jr, Flack JM, Byington R, Bond G, Brugger S. A comparison of antihypertensive drug effects on the progression of extracranial carotid atherosclerosis. The Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *Drugs.* 1990;40 Suppl 2:38-43.

40. Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2006 Jul;37(7):1933-40. Epub 2006 Jun 8.

Tabagismo

41. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 259:1025–9.

42. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298:789–94.

43. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269:232–6.
44. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, et al. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1994; 120:458–62.
45. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995; 274:155–60.

Tratamento do níveis de triglicérides

46. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III et al. Highdose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–59.
47. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39:1647–52.

Tratamento com antiplaquetários

48. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council:cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2006; 37:1583–633. (D)
49. The Canadian Cooperative Study Group A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299:53–9. (A)
50. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71–86. (A)
51. CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329–39. (A)
52. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331–7. (A)
53. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study: 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1–13. (A)

54. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1238–51. (A)
55. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1444–51. (A)
56. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6:115–24. (A)

Revascularização

57. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339:1415–25.
58. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379–87.
59. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Stroke and Trauma Division North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. *Stroke* 1991 ;22:816–7.
60. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1996; 27:260–5.
61. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363:11–23.
62. Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD001081
63. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003 Jan 11;361(9352):107-16.
64. Guay J, Ochroch EA. Carotid endarterectomy plus medical therapy or medical therapy alone for carotid artery stenosis in symptomatic or asymptomatic patients: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Oct;26(5):835-44.
65. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD001923
66. Raman G, Moorthy D, Hadar N, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):676-85.

67. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2179–84.

Eversão versus convencional

68. Antonopoulos CN, Kakisis JD, Sergentanis TN, Liapis CD. Eversion versus conventional carotid endarterectomy: a meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Dec;42(6):751-65.

Anestesia local versus geral

69. Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 19;12:CD000126.

70. Kasprzak PM, Altmeppen J, Angerer M et al. General versus locoregional anesthesia in carotid surgery: a prospective randomised trial. *Vasa*. 2006 Nov;35(4):232-8.

Endarterectomia versus Angioplastia com implante de Stent

71. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD000515.

72. Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, et al. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg*. 2012 May;26(4):576-90.

73. Yavin D, Roberts DJ, Tso M, et al. Carotid endarterectomy versus stenting: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Neurol Sci*. 2011 Mar;38(2):230-5.

74. Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsivgoulis G, et al. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke*. 2011 Mar;42(3):687-92.

75. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Arch Neurol*. 2011 Feb;68(2):172-84.

76. Carotid Stenting Trialists' Collaboration¹, Bonati LH, Dobson J, Algra A, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1062-73.

77. Bakoyiannis C, Economopoulos KP, Georgopoulos S et al. Carotid endarterectomy versus carotid angioplasty with or without stenting for treatment of carotid artery stenosis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Angiol.* 2010 Jun;29(3):205-15.

78. Meier P, Knapp G, Tamhane U, et al. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ.* 2010 Feb 12;340:c467.

79. Murad MH, Flynn DN, Elamin MB, et al. Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2008 Aug;48(2):487-93.

Endarterectomia versus angioplastia com implante de Stent com proteção

80. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1493-501.

Uso de *remendo* versus fechamento primário.

81. Rerkasem K1, Rothwell PM. Patch angioplasty versus primary closure for carotid endarterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD000160.

82. AbuRahma AF. Processes of care for carotid endarterectomy: surgical and anesthesia considerations. *J Vasc Surg.* 2009 Oct;50(4):921-33.

Tipos de *Remendos* usados

83. Rerkasem K, Rothwell PM. Patches of different types for carotid patch angioplasty. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD000071.

84. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of randomized controlled trials of patch angioplasty versus primary closure and different types of patch materials during carotid endarterectomy. *Asian J Surg.* 2011 Jan;34(1):32-40.

85. Counsell CE, Salinas R, Naylor R, Warlow CP. A systematic review of the randomised trials of carotid patch angioplasty in carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997 Apr;13(4):345-54.

86. Girard LP, Feasby TE, Eliasziw M, et al. Complication rates after left- versus right-sided carotid endarterectomy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009 Nov;2(6):642-7.

Uso de rotina versus uso seletivo de *shunt* em endarterectomia

87. Aburahma AF, Stone PA, Hass SM, et al. Prospective randomized trial of routine versus selective shunting in carotid endarterectomy based on stump pressure. *J Vasc Surg.* 2010 May;51(5):1133-8.

Doente sintomático nos primeiros sete dias

88. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2290-301.
89. Patterson BO, Holt PJ, Hinchliffe RJ, et al. Urgent carotid endarterectomy for patients with unstable symptoms: systematic review and meta-analysis of outcomes. *Vascular*. 2009 Sep-Oct;17(5):243-52.
90. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke*. 2009 Oct;40(10): e564-72.
91. Rantner B, Goebel G, Bonati LH et al. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg*. 2013 Mar;57(3):619-626.e2; discussion 625-6.
92. Rantner B, Kollerits B, Schmidauer C, et al. Carotid endarterectomy within seven days after the neurological index event is safe and effective in stroke prevention. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Dec;42(6):732-9.

Septuagenários e Octogenários

93. Almekhlafi MA, Couillard PL, Pandya A, et al. Outcomes after carotid angioplasty and stenting in symptomatic octogenarians. *Can J Neurol Sci*. 2011 May;38(3):446-51.
94. Bonati LH, Fraedrich G; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Age modifies the relative risk of stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis--a pooled analysis of EVA-3S, SPACE and ICSS. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Feb;41(2):153-8.
95. Antoniou GA, Georgiadis GS, Georgakarakos EI, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes of carotid endarterectomy and stenting in the elderly. *JAMA Surg*. 2013 Dec;148(12):1140-52.

Cirurgião vascular *versus* não cirurgião

96. Timaran CH, Mantese VA, Malas M, et al. Differential outcomes of carotid stenting and endarterectomy performed exclusively by vascular surgeons in the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *J Vasc Surg*. 2013 Feb;57(2):303-8.

Kinking

97. Metz H, Murray-Leslie RM, Bannister RG, Bull JWD, Marshall J. Kinking of the internal carotid artery. *Lancet* 1961; 1:424-6.
98. Weibel J, Fields WS. Tortuosity, coiling and kinking of the internal carotid artery. II. Relationship of morphological variation to cerebrovascular insufficiency. *Neurology* 1965; 15:462-8.
99. Illuminati G1, Ricco JB, Calìò FG et al. Results in a consecutive series of 83 surgical corrections of symptomatic stenotic kinking of the internal carotid artery. *Surgery*. 2008 Jan;143(1):134-9.
100. Ballotta E, Thiene G, Baracchini C et al. Surgical vs medical treatment for isolated internal carotid artery elongation with coiling or kinking in symptomatic patients: a prospective randomized clinical study. *J Vasc Surg*. 2005 Nov;42(5):838-46; discussion 846.
101. Ballotta E, Abbruzzese E, Thiene G et al. The elongation of the internal carotid artery: early and long-term results of patients having surgery compared with unoperated controls. *Ann Vasc Surg*. 1997 Mar;11(2):120-8.

Dissecção de carótida

102. Sarikaya H, da Costa BR, Baumgartner RW et al. Antiplatelets versus anticoagulants for the treatment of cervical artery dissection: Bayesian meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Sep 5;8(9):e72697.
103. Donas KP, Mayer D, Guber I et al. Endovascular repair of extracranial carotid artery dissection: current status and level of evidence. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Dec;19(12):1693-8.
104. Cothren CC, Moore EE, Ray CE Jr et al. Carotid artery stents for blunt cerebrovascular injury: risks exceed benefits. *Arch Surg*. 2005 May;140(5):480-5; discussion 485-6.