

Estenose carotídea: conceitos atuais e perspectivas futuras

Carotid stenosis: current concepts and future prospects

Edwaldo Edner Joviliano¹

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das causas mais comuns de morte e principal motivo de incapacidade persistente e adquirida em adultos em todo o mundo. Considerando-se as alterações demográficas, espera-se novo aumento das taxas de acidente vascular cerebral. Além disso, o AVC pode afetar cada vez mais pacientes jovens. A Organização Mundial de Saúde (OMS) refere-se ao acidente vascular cerebral como uma epidemia do início do século 21. Portanto, atualmente, estratégias para a prevenção do AVC são de primordial importância, particularmente no que diz respeito aos estudos recentes, sugerindo que 85% de todos os acidentes vasculares cerebrais podem ser prevenidos¹.

Nesse contexto se insere a doença aterosclerótica da carótida, que é a causa mais frequente de obstrução carotídea, havendo uma correlação e concomitância significativa com a doença aterosclerótica em outros territórios, como no território coronário e no território vascular periférico, principalmente em extremidades inferiores. De 10% a 15% de todos os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos são originários de uma estenose no nível da artéria carótida interna. Em pacientes com doença carotídea, a finalidade da revascularização da carótida é a prevenção do (recorrente) acidente vascular cerebral. Por mais de 50 anos, a endarterectomia de carótida (CEA) tem sido considerado o tratamento padrão para a estenose grave sintomática. O *stent* da artéria carótida (CAS) surgiu nos últimos 15 anos, como alternativa minimamente invasiva à cirurgia². No entanto, o seu papel continua a ser altamente controverso. O debate tem sido alimentado pelas múltiplas especialidades médicas envolvidas, bem como pelos resultados decepcionantes da CAS em comparações randomizadas com a CEA. Enquanto alguns interpretaram essas conclusões como evidência clínica, outros sugeriram que a maioria dos ensaios não compara as duas modalidades de revascularização de forma adequada³. Apesar dos inúmeros estudos, algumas controvérsias permanecem, tanto no manejo clínico sobre quando ou não indicar intervenção para pacientes assintomáticos, como também na conduta

cirúrgica e ou minimamente invasiva do paciente com estenose carotídea sintomática.

A prevalência de estenose carotídea assintomática > 50% aumenta com a idade e em pacientes com coronariopatia, tabagismo e diabetes mellitus. Por outro lado, pacientes com estenose carotídea têm quatro vezes maior risco de infarto do miocárdio do que AVC⁴. Enquanto a endarterectomia para estenose carotídea sintomática é um tratamento comprovado e benéfico para prevenção secundária de acidente vascular cerebral, o seu valor para estenose assintomática permanece controverso. Ensaio clínico randomizado dos anos 1990 sugeriram um benefício para a cirurgia em pacientes assintomáticos com estenose carotídea de $\geq 60\%$ e $\geq 70\%$ (risco relativo redução de 50%), desde que a complicação perioperatória seja inferior a 3% e que os pacientes tenham uma esperança de vida ≥ 5 ano^{4,5}. Considerando o risco absoluto de redução de 1% por ano, no entanto, o efeito do tratamento foi bastante baixo. O risco para acidente vascular cerebral ipsilateral ao longo de cinco anos e qualquer acidente vascular cerebral ou morte perioperatória foi 5,1% para pacientes cirúrgicos e 11% para os pacientes tratados clinicamente, e também altamente significativo. Apesar das diferenças em métodos, estes resultados foram reproduzidos em outro grande estudo europeu sobre a doença carotídea assintomática mais de uma década mais tarde no Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)⁶. Este estudo multicêntrico e randomizado alocou pacientes para CEA imediata vs CEA tardia e a terapia medicamentosa. O ensaio ACST, que é o maior corpo de evidências que apoiam a endarterectomia profilática para estenose carotídea de alto grau assintomática > 80%, recentemente reportou o benefício de CEA em comparação à terapia médica para dez anos de seguimento⁷.

Estudos recentes sugeriram um risco de derrame menor que 1% ao ano para os pacientes com estenose carotídea assintomática e tratados com a melhor terapia clínica, também denominada de *best medical therapy* (BMT), o que foi atribuído principalmente ao uso regular de drogas antiagregantes plaquetárias, estatinas, anti-hipertensivos e modificação de estilo

¹Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Cirurgia e Anatomia, Divisão de Cirurgia Vascular e Endovascular, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

de vida. Esta nova observação questiona o valor de cirurgia em pacientes assintomáticos⁸. A pergunta que fica é: Quanto seria a aderência clínica a esta terapia (BMT) no mundo real e por quanto tempo se conseguiria esses melhores resultados?

Seis grandes ensaios randomizados com um total de 6.780 pacientes comparam CAS contra CEA. Enquanto o estudo SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) incluiu tanto sintomáticos quanto assintomáticos, com alto risco para a cirurgia⁹, o CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study)¹⁰, SPACE (Stent-Protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy)¹¹, SEVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis)¹² e ICSS ((International Carotid Stenting Study) recrutaram pacientes sintomáticos com risco cirúrgico padrão¹³. Finalmente, o CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial) recrutou ambos os pacientes, sintomáticos e assintomáticos com risco cirúrgico padrão¹⁴. Os estudos randomizados foram, por diferentes circunstâncias, prejudicados por várias limitações, sendo a mais importante a limitada *expertise* dos profissionais endovasculares que realizaram os procedimentos de CAS.

Curiosamente, um efeito da idade sobre os resultados foi também observado no CREST, demonstrando que a idade é um fator importante na escolha do melhor tratamento para determinado paciente. Em pacientes submetidos a CAS, aqueles com 75 anos ou mais tiveram uma incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte de 12,7% em comparação com 6,3% para os 65-74 anos de idade e 3,9% para os pacientes mais jovens ($p < 0,0001$)¹⁵. No entanto, tal efeito de idade não foi observado em pacientes tratados com CEA. Pacientes submetidos a CEA tinham semelhantes riscos nas três categorias de idade (6,1% a < 64 anos, 6,3% a 65-74 anos, 7,4% em > 75 anos, $p < 0,5$). Quando se compara a CEA e a CAS, não houve diferença na incidência do desfecho primário entre pacientes das duas faixas etárias mais jovens². No entanto, em pacientes >75 anos, a incidência foi significativamente superior (12,7% CAS vs. 7,4% CEA, $p = 0,05$), com uma interação estatisticamente significativa por idade ($p = 0,02$). O aumento da incidência do desfecho primário no grupo CAS é devido, principalmente, ao aumento da taxa de AVC de acordo com o aumento de idade. Esta tendência não foi observada em pacientes tratados com CEA.

Como se sabe, muitos trabalhos de pesquisa em andamento estão tentando estratificar e qualificar

exames de imagem e marcadores séricos de placas para ajudar a avaliar a sua vulnerabilidade e também sua instabilidade. Os primeiros dados, a partir destes trabalhos, revelaram que os pacientes submetidos à CEA para estenose sintomática foram mais propensos a ter placa mole do que pacientes submetidos à CEA para lesões assintomáticas. Além disso, um biobanco de placas de carótidas está sendo estudado para identificar biomarcadores que podem auxiliar na identificação de placas vulneráveis e instáveis¹⁶.

Dadas estas incertezas crescentes sobre a condução clínica de pacientes assintomáticos com doença da artéria carótida, o National Institutes of Health (NIH) financiou o CREST-2. Este estudo multicêntrico randomizado tem dois braços relativos a intervenção, CEA vs BMT e CAS vs. BMT. O paciente terá a opção de se incluir em qualquer um dos braços do estudo CEA ou CAS. Assim, a randomização atribui intervenção ou BMT, e não o tipo de intervenção (CEA ou CAS). Pacientes atribuídos a CEA ou CAS também receberão o mesmo BMT, como aqueles randomizados para o tratamento médico. Este estudo levará provavelmente cerca de uma década para completa randomização e produção de resultados com pelo menos quatro anos de seguimento¹⁷. Outra questão pertinente a ser respondida em próximos estudos seria: Diante de um quadro agudo de AVC associado à estenose carotídea ipsilateral, qual a melhor opção terapêutica: BMT, CEA ou CAS? A interação entre os profissionais especializados no tratamento das doenças neurovasculares e o cirurgião vascular se torna cada vez mais importante para a busca permanente da melhor conduta na controversa doença carotídea.

■ REFERÊNCIAS

- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3). PMID:20561675.
- Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J*. 2009;30(22):2693-704. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp471>. PMID:19861324.
- Roffi M, Sievert H, Gray WA, et al. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons? *Lancet Neurol*. 2010;9(4):339-41. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70027-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70027-2). PMID:20189459.
- 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;38(5):1470-5. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.477091>. PMID:17363718.
- Walker MD. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03520420037035>. PMID:7723155.

6. 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;363(9420):1491-502. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16146-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16146-1). PMID:15135594.
7. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9746):1074-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61197-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61197-X). PMID:20870099.
8. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40(10):e573-83. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556068>. PMID:19696421.
9. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-501. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040127>. PMID:15470212.
10. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1729-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04893-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04893-5). PMID:11403808.
11. SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1239-47. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69122-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69122-8). PMID:17027729.
12. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1660-71. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061752>. PMID:17050890.
13. International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9719):985-97. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60239-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60239-5). PMID:20189239.
14. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0912321>. PMID:20505173.
15. Khatri R, Chaudhry SA, Vazquez G, et al. Age differential between outcomes of carotid angioplasty and stent placement and carotid endarterectomy in general practice. *J Vasc Surg*. 2012;55(1):72-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2011.08.007>. PMID:22070935.
16. Bazan HA, Smith TA, Donovan MJ, Sternbergh WC 3rd. Future management of carotid stenosis: role of urgent carotid interventions in the acutely symptomatic carotid patient and best medical therapy for asymptomatic carotid disease. *Ochsner J*. 2014;14(4):608-15. PMID:25598726.
17. National Library of Medicine – NLM. [site da Internet]. Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial (CREST-2). Bethesda: NLM; 2015. [citado 2015 jun 12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089217>

Correspondência

Edwaldo Edner Joviliano
 Universidade de São Paulo – USP
 Av. dos Bandeirantes, 3900, Campus Universitário, HC, 9º andar –
 Monte Alegre
 CEP 14040-900 – Ribeirão Preto (SP), Brasil
 E-mail: eejov@fmrp.usp.br

Informações sobre o autor

Professor Livre Docente da Divisão de Cirurgia Vascular e Endovascular do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP).