

Intervenção carotídea no doente assintomático

Endarterectomy and Carotid Stenting on the symptomatic patient

* PROFESSOR AUXILIAR CONVIDADO DA
FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO
ASSISTENTE HOSPITALAR DE ANGIOLOGIA E
CIRURGIA VASCULAR NO HOSPITAL DE SÃO JOÃO

Armando Mansilha*

| A b s t r a c t | | R E S U M O |

The efficacy of carotid endarterectomy (CEA) in preventing a stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis has been well established in ACAS and ACST trials.

This intervention can only be justified if the perioperative stroke/myocardial infarction and death rate is lower than “best medical treatment” alone.

This review will analyse the published results comparing CEA with “best medical treatment” and also between CEA with carotid stenting (CAS) in patients with asymptomatic carotid stenosis.

It will be also analysed the recommendations published by ESVS – European Society for Vascular Surgery, SVS – Society for Vascular Surgery and ESO – European Stroke Organization.

A eficácia da endarterectomia carotídea (CEA) na prevenção primária do AVC em doentes com estenose carotídea assintomática foi estabelecida nos estudos ACAS e ACST.

É uma intervenção que só se justifica se a morbilidade neurológica, morbilidade cardíaca e mortalidade associadas ao procedimento forem significativamente inferiores ao que se pode esperar com o tratamento médico isoladamente.

Este artigo procura analisar os resultados publicados que compararam a CEA com o tratamento médico apenas bem como a CEA com a técnica de stenting carotídeo (CAS) em doentes com estenose carotídea assintomática.

São também discutidas as recomendações publicadas pela European Stroke Organization (ESO) e pelas Sociedades Europeia (ESVS – European Society for Vascular Surgery) e Americana (SVS – Society for Vascular Surgery) de Cirurgia Vascular.

| **Key words** | ASYMPTOMATIC CAROTID STENOSIS |

| ENDARTERECTOMY |

| CAROTID STENTING |

| BEST MEDICAL TREATMENT |

| **Palavras-chave** | ESTENOSE CAROTÍDEA ASSINTOMÁTICA |

| ENDARTERECTOMIA | STENTING CAROTÍDEO |

| TRATAMENTO MÉDICO |

INTRODUÇÃO

Poucas intervenções cirúrgicas estiveram sujeitas a um intenso e permanente escrutínio científico como a endarterectomia carotídea (CEA), para correcção da estenose carotídea. Desde os seus primeiros registos operatórios^[1,2] que milhões de CEAs foram efectuadas em todo o mundo, com o propósito de prevenir o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico. Após a década de 80 tornou-se o procedimento cirúrgico arterial isolado mais frequente em muitos Serviços e Departamentos de Angiologia e Cirurgia Vascular. Em 2005 foram efectuadas 135.701 intervenções carotídeas nos EUA^[3]. Destas, 122.986 (92%) foram em doentes assintomáticos (91% CEA e 9% stenting carotídeo), enquanto no Reino Unido apenas 20% dos procedimentos foram em doentes assintomáticos^[4]. O principal paradoxo desta intervenção consistia e consiste no facto de se destinar à prevenção do AVC a longo prazo mas, no decurso da sua execução, poder ser responsável directamente pela ocorrência deste mesmo evento numa percentagem de doentes, ainda que pouco significativa. Por esta razão é uma intervenção que só se justifica se a morbidade neurológica, morbidade cardíaca e mortalidade associadas ao procedimento forem significativamente inferiores ao que se pode esperar com o tratamento médico isoladamente.

EVIDÊNCIA

O estudo **US Veterans Administration Hospitals Trial (VA)** foi o primeiro a reportar dados, segundo os quais, doentes assintomáticos com estenose carotídea superior a 50% submetidos a CEA, tinham menor incidência de acidente isquémico transitório (AIT) e AVC, comparativamente ao grupo controlo em tratamento médico (TM), até aos 4 anos após o procedimento (8% versus 20.6%, $p < 0.001$)^[5]. A taxa de AVC e mortalidade foi de 4.3% aos 30 dias.

O **European Carotid Trialists Collaborative Group** efectuou uma revisão de estudos em doentes sintomáticos em que o risco de AVC na estenose carotídea assintomática também foi avaliado. Segundo os autores, 6% dos doentes com estenose de 70-90% sofreram um AVC aos 3 anos^[6].

O estudo multicêntrico e randomizado **Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)**, recrutou doentes com estenoses de 60-99%^[7]. A taxa de AVC ipsilateral e mortalidade aos 5 anos (incluindo uma taxa de AVC e mortalidade aos 30 dias de 2.3%) foi significativamente inferior no grupo submetido a CEA comparativamente ao grupo controlo em tratamento médico (5.1% versus 11%)^[TABELA 1].

Mais recentemente o estudo europeu **Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)**^[8] incluiu 3120 doentes com estenose > 60% (método NASCET). A taxa de AVC e mortalidade aos 30 dias após CEA foi de 3.1% (IC 95%: 2.3-4.1). Englobando a morbimortalidade per-operatória e incidência de AVC não per-operatório, a redução de risco aos 5 anos é muito significativa: 6.4% versus 11.8% para todos as formas de AVC (IC 95%: 3.0-7.8; $p < 0.0001$) e 2.1% versus 4.2% para o AVC fatal (IC 95%: 0.6-3.6; $p = 0.006$)^[TABELA 1]. Esta redução de risco relativo de 46% foi estatisticamente muito significativa, a favor do grupo tratado por CEA e incluindo os riscos associado à própria cirurgia. De acordo com as conclusões deste estudo, e com esta taxa de complicações cirúrgicas, têm indicação para CEA doentes assintomáticos com idade inferior a 75 anos, do sexo masculino, e estenose superior a 70%. O benefício não é claro para doentes com idade superior a 75 anos, atendendo à esperança média de vida, e também para o sexo feminino, que parece associar-se a um maior risco cirúrgico e menor incidência de AVC^[9,10] (no estudo ACST a redução de risco relativo de AVC foi de 4.1%, de 7.5% para 3.4%, mas não estatisticamente significativo: $p = 0.07$).

Apesar deste nível de evidência I-A que suporta a endarterectomia carotídea no doente assintomático, com os critérios já referidos nos estudos ACAS e ACST, continua a ser bastante heterogénea a prática corrente na comunidade médica em todo o mundo. Esta falta de consenso foi claramente evidenciada em 2008 numa votação publicada no *New England Journal of Medicine*^[11]. Perante um caso clínico (sexo masculino, 67 anos, não fumador, hipertensão, dislipidemia, estenose carotídea assintomática 70-80% método NASCET)

| TABELA 1 | ACAS e ACST: risco aos 5 anos (incluindo o risco operatório)^[12]

	ACAS			ACST		
	TM	CEA	RR	TM	CEA	RR
AVC	17.5%	12.4%	5.1%	11.8%	6.4%	5.4%
N.º de AVCs prevenidos por 1000 CEAs aos 5 anos	51			54		
AVC major	9.1%	6.4%	2.7%	6.1%	3.5%	2.6%
N.º de AVCs prevenidos por 1000 CEAs aos 5 anos	27			26		
AVC ipsilateral	11.0%	5.1%	5.9%	5.1%	4.4%	1.1%
N.º de AVCs prevenidos por 1000 CEAs aos 5 anos	59					

| TABELA 2 | Evolução do risco de AVC aos 5 anos^[12]

Estudo	Intervalo	Publicação	AVC (%)	AVC ipsilateral (%)
ACAS	1-5	1995	17.5	11.0
ACST	1-5	2004	11.8	5.3
ACST	6-10	2009	7.2	3.6

foi solicitada a opinião a três especialistas em termos de estratégia terapêutica. Tendo conhecimento destas três opiniões, 5000 leitores votaram as suas próprias recomendações, sendo que 49% optariam por tratamento médico, 32% por CEA e 19% por CAS. Esta opinião favorável ao tratamento médico foi maioritária em todos os continentes, com resultados globais muito similares na Europa e EUA.

Possíveis razões, contraditórias e controversas, que justificam esta heterogeneidade de opiniões

e prática clínica, incluem: falta de acuidade para detectar os doentes assintomáticos com “alto risco para AVC”, melhoria contínua no tratamento médico que se acredita ser actualmente muito mais eficaz na diminuição do risco de AVC comparativamente aos valores encontrados nos estudos ACAS e ACST [TABELA 2], ou mesmo motivações financeiras^[12].

Em termos de evolução do conceito de “*best medical treatment*” qualquer estudo randomizado futuro deverá recomendar^[12] um controle mais agressivo da pressão arterial particularmente na diabetes mellitus, cessação tabágica, exercício apropriado e regular, controle dietético, uso de estatinas em dose terapêutica, dupla antiagregação plaquetária (provavelmente ácido acetilsalicílico e dipiridamol), inibidores da enzima de conversão da angiotensina em baixa dose, suspensão de terapêutica de substituição hormonal na mulher. Este conceito moderno de tratamento médico difere substancialmente do existente à data da concretização do estudo ACAS e mesmo mais recentemente no ACST.

Outra questão aparentemente polémica reside no possível papel do tratamento endovascular na estenose carotídea assintomática. Contudo são escassos os dados de estudos randomizados multicêntricos que comparem as técnicas de CEA com angioplastia e *Stenting* carotídeo (CAS).

O estudo **SAPPHIRE** (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*)^[13] merece uma atenção especial por se ter tratado de um estudo randomizado em doentes considerados de alto risco. Porém ao analisar os critérios de inclusão não é clara a definição de alto risco, podendo tratar-se de uma placa de alto risco por em teoria se associar a uma maior probabilidade de causar AVC tromboembólico, doente de alto risco por ser portador de co-morbilidades associadas importantes e capazes de condicionar o prognóstico cirúrgico ou procedimento de alto risco por condições locais, particularmente anatómicas, que dificultam a execução operatória.

Este estudo, patrocinado pela Cordis, decorreu em 29 Centros e foram incluídos 334 doentes [TABELA 3]. Os critérios de inclusão contemplavam doen-

tes sintomáticos com estenose > 50% e doentes assintomáticos com estenose > 80%, diagnóstico efectuado por ultrasonografia (método NASCET). A definição de alto risco, heterogénea conforme já referido, incluía: idade > 80 anos, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crónica grave, endarterectomia prévia com re-estenose, oclusão carotídea contra-lateral, paralisia do nervo laríngeo recorrente contra-lateral, cirurgia cervical extensa ou radioterapia cervical prévia, lesões proximais ou distais de maior dificuldade técnica em termos de acesso cirúrgico comparativamente ao habitual. O *endpoint* primário foi definido como a incidência cumulativa da morbidade neurológica, cardíaca e mortalidade aos 30 dias após a intervenção mais morbidade neurológica ipsilateral e mortalidade por causa neurológica até um ano (CAS 12.2% vs CEA 20.1%; p=0.05).

| TABELA 3 | Resultados do estudo SAPPHIRE aos 30 dias

	CAS (n=167)	CEA (n=167)	p
AVC / EAM / Mortalidade	4.8%	9.8%	0.09
Mortalidade	1.2%	2.5%	0.39
Morbidade neurológica	3.6%	3.1%	0.77
<i>major</i> ipsilateral	0.6%	1.2%	0.55
<i>minor</i> ipsilateral	2.4%	0.6%	0.18
Morbidade cardíaca	2.4%	6.1%	0.10

Neste estudo é igualmente relevante o facto de 71% dos doentes randomizados serem assintomáticos e apenas 20% com idade superior a 80 anos. Se por um lado a grande maioria de doentes assintomáticos não podem ser considerados de alto risco, por outro, com esta taxa de morbimortalidade aos 30 dias após o procedimento qualquer benefício que possa decorrer da intervenção cessa (CAS 4.8% versus CEA 9.8%; p=0.09).

É igualmente importante referir que, utilizando estes critérios SAPPHIRE de doente de

alto risco, a clínica Mayo efectuou uma análise retrospectiva dos seus resultados em doentes submetidos a endarterectomia carotídea. Em termos de morbidade neurológica não encontraram qualquer diferença estatisticamente significativa entre doentes alto-risco versus não alto-risco, com uma taxa de 1.4% (sintomáticos 2.9% e assintomáticos 0.9%), o que difere substancialmente dos valores publicados para o estudo Sapphire^[14].

Mais recentemente foram publicados os resultados do CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial)^[15]. Este estudo decorreu em 117 centros dos Estados Unidos e Canadá, tendo sido definido como *endpoint* primário a incidência de AVC, EAM e mortalidade nos primeiros 30 dias após o procedimento ou AVC ipsilateral até 4 anos após a randomização.

Foram incluídos para análise 2502 doentes (CEA 1262 e CAS 1240), incluindo 1181 assintomáticos (594 CAS e 587 CEA).

Foram definidos como critérios para quantificação da estenose nos doentes assintomáticos >60% na angiografia, >70% na ultrasonografia, ou >80% na angioTC / angioRM se 50-69% na ultrasonografia (método NASCET).

Na análise dos resultados aos 30 dias verificou-se um benefício em favor da CEA (1.4%) versus CAS (2.5%), na incidência de AVC e mortalidade em doentes assintomáticos (HR 1.88; IC 95%: 0.79-4.42; p=0.15).

Também aos 4 anos se mantém o benefício da CEA (2.7%) versus CAS (4.5%) em termos de AVC e mortalidade (HR 1.86; IC 95%: 0.95-3.66; p=0.07).

RECOMENDAÇÕES

As Sociedades Europeia (ESVS - European Society for Vascular Surgery)^[16,17] e Americana (SVS - Society for Vascular Surgery)^[18,19] de Cirurgia Vascular bem como a European Stroke Organization (ESO)^[20] publicaram recomendações para tratamento da estenose carotídea assintomática. As recomendações da ESVS foram divididas em A (suportadas por pelo menos um estudo randomizado de alta qualidade), B (suportadas por bons estudos mas não randomizados) ou C (baseadas apenas na opinião de figuras rele-

vantes no meio científico e com boa experiência individual). As recomendações da SVS foram estabelecidas de acordo com o sistema GRADE que separa a força da recomendação (1 – forte ou 2 – fraca) da qualidade dos dados que a suportam (elevada, moderada, baixa, muito baixa). Apesar desta diferença metodológica, as recomendações são no essencial muito similares.

Em **doentes assintomáticos** a CEA está indicada para estenoses > 70% (ESVS A) ou > 60% (SVS 1-Elevado /ESO) (método NASCET), com risco cirúrgico baixo <3%, homens com idade inferior a 75 anos e mulheres jovens (ESVS A). O CAS não está indicado em doentes assintomáticos (SVS 1-Baixo /ESO) ou apenas no âmbito de um estudo randomizado multicêntrico (ESVS C). Em doentes assintomáticos de alto risco provavelmente o melhor tratamento deverá ser apenas médico (ESVS C).

CONCLUSÕES

Globalmente a história natural da placa carotídea assintomática è relativamente benigna,

conforme se constata pela análise dos resultados dos estudos ACAS e ACST, estimando-se em 2% o risco anual de AVC em doentes apenas em tratamento médico. Como tal, se è verdade que a CEA provou ter benefício nestes importantes estudos randomizados, multicêntricos e prospectivos, para que isso se verifique è necessário respeitar os critérios de selecção, conforme referido nas diferentes recomendações da ESVS, SVS e ESO. A expectativa de vida dos doentes deverá ser pelo menos de 5 anos e de acordo com um número crescente de opiniões, a taxa combinada de morbilidade neurológica, cardíaca e mortalidade do cirurgião deverá ser inferior a 2%, devido aos importantes avanços recentes em termos de tratamento farmacológico dos factores de risco e efeito estabilizador da placa. È igualmente consensual considerar que è fundamental caracterizar a placa, procurando estratificar o risco com base em diferentes parâmetros, particularmente ultrassonográficos, não sendo este o objecto do presente artigo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Eastcott HHG, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; 2: 994-996.
- [2] DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. *JAMA* 1975; 223: 1083-1085.
- [3] McPhee JT, Schanzer A, Messina LM, Eslami MH. Carotid artery stenting has increased rates of post-procedure stroke, death and resource utilization than does carotid endarterectomy in the United States 2005. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1442-50.
- [4] 2008 Great Britain and Ireland Carotid Endarterectomy Audit: Generic Trust Report. <http://www.vascularsociety.org.uk>
- [5] Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 221-7.
- [6] The European Carotid Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995; 345: 209-12.
- [7] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
- [8] 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: 1491-9.
- [9] Rothwell PM. ACST: which subgroups will benefit most from carotid endarterectomy? *Lancet* 2004; 364: 1122-3.
- [10] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Effect of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and to the timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-24.
- [11] <http://www.nejm.org/clinical%2Ddecisions/20080410/#commentbox>

- [12] Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 625-632.
- [13] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501.
- [14] Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR, et al. Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2004; 39: 958-65.
- [15] 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.
- [16] Liapis CD, Bell PF, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, et al, on behalf of the Guidelines Collaborators. ESVS Guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 1-19.
- [17] Liapis CD, Mackey WC, Perler B, Cao P. Comparison of SVS and ESVS carotid disease management guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 243-245.
- [18] Mackey WC, Liapis C, Cao P, Perler B. Comparison of SVS and ESVS carotid disease management guidelines. *J Vasc Surg* 2009; 50(2): 429-30.
- [19] Hobson RW, Mackey WC, Ascher MD, Murad MH, Calligaro KD, Comerota AJ, et al. Management of atherosclerotic carotid artery disease: clinical practice guidelines of the society for vascular surgery. *J Vasc Surg* 2008; 48: 480-6.
- [20] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
-