

Angioplastia da carótida *versus* endarterectomia: o velho e o novo

Carotid angioplasty versus endarterectomy: the old and the new

Adamastor Humberto Pereira*

Os procedimentos endovasculares representam um indiscutível avanço no tratamento das patologias vasculares, e seu espectro de indicações vem se expandindo progressivamente, com o advento de novos e engenhosos dispositivos e com a experiência acumulada ao longo das últimas duas décadas. A literatura pertinente é vasta, e muitas vezes, mesmo com a análise baseada em evidências bem definidas, o estabelecimento de diretrizes nem sempre é fácil. A tomada de decisão em relação às indicações clínicas, mas principalmente em relação ao tipo de técnica cirúrgica a ser utilizada individualmente em determinado caso, deve seguir o princípio básico *primo non nocere*. A angioplastia da carótida (AC), apesar de se tratar de procedimento relativamente recente, vem sendo realizada com crescente frequência em nosso meio, com indicações baseadas em diretrizes estabelecidas através de critérios discutíveis.

Dois grandes estudos multicêntricos – *European Carotid Surgery Trial* (ECST) e *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) – avaliaram os benefícios da endarterectomia da carótida (EC) em reduzir o risco de acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com episódios isquêmicos transitórios (EIT) ou AVE não-incapacitante, nos 6 meses prévios^{1,2}. A atualização dos consensos realizada em novembro de 2004, durante o *5th Karolinska Stroke Update Meeting*³, incluiu, além desses dois estudos, o *Veterans Affairs Trial* (VA309)⁴, para uma análise uni-

formizada dos resultados. O método NASCET para estimar as estenoses foi utilizado para normalizar os resultados e, assim, permitir a utilização de todos os pacientes dos três estudos na análise estatística.

Assim, ficou claro que o benefício da endarterectomia aumenta com o grau de estenose: seis pacientes com grau de estenose entre 70 e 99% precisam ser operados para prevenir um AVE ipsolateral (número necessário para tratamento ou NNT de 6 com intervalo de confiança de 95% = 5-9), qualquer AVE ou morte (NNT de 6 com intervalo de confiança de 95% = 5-10). O benefício é menor para os pacientes com estenoses de 50 a 69%: 24 pacientes precisam ser operados para prevenir um AVE ipsolateral, ou 14, para prevenir qualquer AVE ou morte. A cirurgia não oferece benefício para estenoses entre 30-49% e é contra-indicada em estenoses menores do que 30%. Todas essas conclusões têm nível de evidência A.

Outra conclusão desse consenso é que os pacientes sintomáticos necessitam investigação urgente, porque os benefícios da cirurgia dependem do tempo entre o início dos sintomas e a cirurgia. O risco é reduzido à metade se a cirurgia é postergada por mais de 2 semanas e a 1/4 quando postergada por mais de 4 semanas (resultados baseados em análise *post hoc*).

Em relação aos pacientes assintomáticos com estenoses maiores do que 60%, o consenso, baseado no *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) e no *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST), estabelece

* Chefe, Serviço de Cirurgia Vascular, Hosp. de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

que o benefício absoluto é menor, e são necessárias 20 cirurgias para prevenir qualquer AVE ou morte em 5 anos. Aparentemente, as mulheres teriam menor benefício, e por isso uma análise em 10 anos é necessária. Não há evidências de maior benefício para lesões maiores do que 90%, como ocorre nos pacientes assintomáticos. Em pacientes assintomáticos com mais de 75 anos, os benefícios potenciais seriam incertos. O risco de AVE nos pacientes não-tratados era em torno de 2% ao ano, e nos pacientes operados é de 1% ao ano. Não há estudos para avaliar os resultados do melhor tratamento clínico na atualidade, mas é aceitável admitir que possam ser melhores do que os obtidos no ACAS. Atualmente, medicamentos como os betabloqueadores, estatinas e inibidores da enzima de conversão fazem parte do tratamento clínico.

Essa redução pouco significativa do risco contrasta com a prática cirúrgica nos EUA: mais de 2/3 das endarterectomias são realizadas em pacientes assintomáticos naquele país.

Essas informações e diretrizes são importantes quando analisamos os estudos que comparam os resultados da angioplastia com a cirurgia, como veremos a seguir.

Estudos norte-americanos

Carotid Stenting vs. Carotid Endarterectomy

Critérios de inclusão: pacientes sintomáticos com estenose de carótida de 60-99%.

Desfecho: AVE ipsolateral, morte peroperatória e morte por causa vascular em 1 ano.

Tipo: prospectivo e randomizado, já completado e interrompido pelos maus resultados no grupo stent.

Dispositivo: Wallstent + Aspirina (325 mg/dia) e ticlopidina (250 mg/dia).

Investigador principal: Mark J. Alberts (Duke University Medical Center, Durham, Carolina do Norte).

Número de pacientes: 219.

Resultados: 12,1% para o grupo stent e 3,6% para cirurgia em 1 ano ($P = 0,022$), publicados na revista *Stroke* (2001;32:325-d).

CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stent Trial)

Critérios de inclusão: pacientes sintomáticos (EIT, amaurose fugax ou AVE com recuperação completa em

180 dias), com estenose de carótida $\geq 50\%$ pela angiografia ou $\geq 70\%$ pelo eco-Doppler, ou assintomáticos, com estenose $\geq 60\%$ pela angiografia ou $\geq 70\%$ pelo eco-Doppler. Os paciente assintomáticos compreendiam 69,3% da amostra em dezembro de 2005.

Desfecho: AVE, infarto do miocárdio ou morte com seguimento por 4 anos.

Tipo: prospectivo e randomizado.

Investigador principal: Robert W. Hobson (University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, Nova Jérsei).

Número de pacientes: 841, de 2.500 pacientes calculados para a amostra, em 94 centros.

Patrocinador: National Institute for Neurological Disorders and Stroke.

Resultados: apresentados no *GCI New Devices Seminar 2006* e na *International Stroke Conference* de 2006.

O benefício da angioplastia é questionável em pacientes sintomáticos, de alto risco ou não, com estenose $> 70\%$. Nenhum benefício foi observado em pacientes assintomáticos de alto risco ou não. Em octogenários, o risco de AVE ou morte no grupo stent foi de 12,1% em 30 dias.

CaRESS (Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems) - Fase I

Critérios de inclusão: pacientes com estenose sintomática $> 50\%$ ou assintomática $> 75\%$.

Desfecho: AVE ou morte em 30 dias e AVE, morte ou infarto agudo do miocárdio (IAM) em 1 ano.

Tipo: prospectivo, não-randomizado, já concluído.

Investigador principal: Edward B. Dietrich, Arizona Heart Institute, Phoenix, Arizona.

Número de pacientes: 397 (254 para EC e 143 para stent), 68% assintomáticos e 32% sintomáticos em 14 centros nos EUA.

Patrocinadores: International Society of Endovascular Specialists, Food and Drug Administration (FDA), Medicare, National Institute of Health, Boston Scientific e Medtronic.

Resultados: publicados no *J Vasc Surg* (2005;42:239-319).

AVE ou morte em 30 dias de 3,6% para EC e de 2,1% para AC, e em 1 ano de 14,3% para EC e 10,9%

para AC. Também não se observou diferença estatística para os desfechos secundários, como estenose residual, reestenose ou mudança na qualidade de vida.

ACT I (*Asymptomatic Carotid Stenosis Trial*)

Critérios de inclusão: estenose hemodinâmica, excluindo pacientes de alto risco (não é definido o percentual de estenose).

Desfecho: eventos adversos nos primeiros 30 dias e AVE ipsolateral até 1 ano.

Tipo: randomizado, mas aberto.

Investigador principal: Kenneth Rosenfield, Massachusetts. General Hospital, Boston, Massachusetts.

Número de pacientes: 1.540, 2/3 deles submetidos à AC em 50 centros. Apenas 1/3 será submetido à cirurgia.

Patrocinador: Abbott Vascular.

Resultados: não publicados (iniciado em março de 2005).

SAPPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients and High Risk for Endarterectomy*)

Critérios de inclusão: estenose sintomática > 50% ou assintomática > 80% em pacientes considerados de alto risco, mas que poderiam optar pelas duas técnicas.

Desfecho: AVE, morte e IAM em 30 dias.

Tipo: randomizado.

Investigador principal: Jay S. Yadav, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.

Número de pacientes: 334, em 29 centros. Para stent, 156 pacientes; para EC, 151.

Patrocinador: Cordis.

Resultados: publicados no *N Engl J Med* (2004;351:1565-7).

Esse estudo foi interrompido em fevereiro de 2002, devido à baixa captação de pacientes.

Nos pacientes sintomáticos (48 para AC e 39 para EC), não ocorreu diferença estatisticamente significativa, apesar de uma taxa de AVE e morte de 10,3% nos pacientes cirúrgicos. Nos pacientes assintomáticos (104 para AC e 98 para EC), também não ocorreu diferença em relação à taxa de AVE e morte (5,8% para AC e 6,1% para EC).

Estudos europeus

CAVATAS II (*Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study*)

Critérios de inclusão: pacientes sintomáticos, com estenose > 70%, que possam ser tratados por qualquer uma das duas técnicas.

Desfecho: mortalidade e AVE (com graduação de Rankin < 3) em 30 dias.

Tipo: randomizado e aberto.

Investigador principal: Martin M Brown, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres, Reino Unido.

Número de pacientes: 1.500 (723 até novembro de 2005), em 33 centros da Europa, EUA, Japão, Austrália e Nova Zelândia.

Patrocinador: Stroke Association of UK, Sanofi-Synthelabo e União Européia.

Resultados: não publicados. Já foram admitidos 723 pacientes.

SPACE (*Stent Protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs. Endarterectomy*)

Critérios de inclusão: pacientes sintomáticos, mas sem seqüelas de AVE, com estenose > 50% pelo critério NASCET ou 70% pelo critério ECST.

Tipo: randomizado, com controle independente.

Desfecho: qualquer evento cerebrovascular ipsolateral que perdure por mais de 24 horas e mortalidade em 30 dias.

Investigador principal: Weener Hacke, Universidade de Heidelberg, Alemanha.

Número de pacientes: 1.208, com recrutamento completo em 37 centros da Alemanha, Áustria e Suíça.

Patrocinador: Ministério da Ciência da Alemanha, Conselho de Pesquisa Alemão, Guidant e Boston Scientific.

Resultados: apresentados na *European Stroke Conference* de maio de 2006.

Do total de pacientes, 605 foram submetidos à EC, e 595, à AC. Não se observou diferença em relação a AVE e morte (6,34% para EC e 6,84 para AC).

EVA-3S (*Etude sur le Vieillissement Arteriel*)

Critérios de inclusão: AVE nos últimos 4 meses, em pacientes com estenose > 60%.

Desfecho: AVE e morte em 30 dias e AVE ipsilateral em 2 e 4 anos.

Tipo: randomizado.

Investigadores principais: Jean-Louis Mas e Gilles Chatelier, Hospital Sainte-Anne, Paris, França.

Número de pacientes: 900 (300 recrutados até 2005), em 31 centros da França.

Patrocinador: Ministério da Saúde da França.

Resultados: apresentados na *European Stroke Conference* de maio de 2006.

Do total de pacientes, 262 foram submetidos à EC, e 265, à AC. A taxa de AVC e morte foi de 3,9% para a cirurgia e de 9,6% para a angioplastia com proteção cerebral. No início do estudo, 15 casos de AC foram realizados sem proteção cerebral, com uma taxa de AVE de 26,7%.

Interpretação dos resultados

Como é fácil de deduzir das informações acima, os critérios de inclusão, no que se refere ao grau de estenose e indicações em pacientes sintomáticos *versus* assintomáticos, são muito variáveis e permitem interpretações confusas. O mesmo pode ser dito em relação aos dispositivos utilizados, especialmente os de proteção cerebral, porque se trata de uma tecnologia em franca evolução. Outra observação intrigante são os resultados obtidos com a cirurgia, que, especialmente no estudo SAPHIRE, estão muito aquém do desejado. Seria recomendável que cirurgiões com estes resultados fossem excluídos de estudos futuros, já que as taxas de AVE e morte são piores do que as observadas no estudo NASCET mais de uma década atrás. Nesse mesmo estudo, o resultado obtido com a angioplastia no grupo *stent registry* (6,9% de AVE ou morte) é maior do que o observado no estudo ACAS (2,3% de AVE ou morte). Soma-se um agravante a esse fato: 40,8% dos pacientes incluídos apresentavam estenose recorrente secundária à endarterectomia prévia, condição esta associada a uma possibilidade muito menor de embolização cerebral.

Uma conduta que os resultados do estudo CREST permitem ser estabelecida se relaciona aos pacientes octogenários. A angioplastia nesses pacientes se associou a um índice de AVE e morte de 12,1% nos primeiros 30 dias, e, portanto, nesse grupo de pacientes, a cirurgia seria o método de escolha em pacientes sintomáticos.

Ao contrário dos estudos europeus, aqueles realizados nos EUA incluíam mais de 2/3 de pacientes assintomáticos nos casos recrutados. No estudo ACAS, o risco cirúrgico era muito baixo, e os cirurgiões eram muito cuidadosos na seleção dos pacientes, já que apenas um em 25 pacientes foi recrutado. Se nós pudéssemos transpor os bons resultados do ACAS para todos os pacientes a serem operados, seriam necessários 19 pacientes para prevenir um AVE em 5 anos. Outros autores sugerem que até 50 pacientes precisam ser operados para prevenir um AVE maior ou menor^{5,6}. Outra maneira de medir esse risco é considerar que 95% dos pacientes assintomáticos não receberão nenhum benefício com a cirurgia, e que o risco anual de AVE por 100 pacientes cairá de 2 para 1%. Ora, o que dizer, então, em relação à AC nesses pacientes, especialmente em um país que necessita tanto de racionalização do uso dos recursos investimentos em saúde?

Um lapso maior de tempo entre o início dos sintomas e o procedimento se associa, como vimos na introdução, à perda considerável do benefício em termos de recorrência do AVE. Boa parte da nossa população depende de seguros privados de saúde que, em vários centros, insistem em dificultar e postergar a autorização para o uso de dispositivos de alto custo. Além disso, os pacientes encaminhados para tratamento endovascular são submetidos a um maior número de exames de imagem. Estes são riscos adicionais que devem ser considerados, quando indicamos o procedimento endovascular em pacientes assintomáticos. O risco certamente é maior ainda para os pacientes que dependem do nosso Sistema Único de Saúde.

Uma meta-análise recente, dos cinco estudos randomizados que comparam as duas técnicas em paciente de risco moderado ou baixo, chegou a conclusões bem definidas. Não é recomendável a utilização da angioplastia como substituição à cirurgia em larga escala⁷. Os estudos europeus que comparam as duas técnicas parecem apresentar desenho mais adequado, já que, como vimos acima, incluem apenas pacientes sintomáticos. Os investigadores do estudo SPACE publicaram, em 2006, um editorial comentando esse e outros aspectos e concluem: a angioplastia, mesmo em pacientes sintomáticos, deve ser realizada apenas no contexto de estudos randomizados⁸.

As recomendações clássicas para angioplastia e implante de stent, sempre com proteção cerebral, incluem: radioterapia cervical prévia, reestenose crítica após endarterectomia, estenoses altas, fibrodisplasia, lesões pró-

ximas à emergência do arco aórtico e casos muito selecionados de pacientes da alto risco. Em serviços com grande experiência e bons resultados, ou envolvidos em estudos randomizados, o procedimento é justificado em pacientes sintomáticos. Essa técnica não deve ser aplicada em pacientes assintomáticos ou em octogenários.

Após mais de seis décadas de experiência, o velho procedimento cirúrgico resiste bravamente ao teste do tempo.

Referências

1. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991;337:1235-43.
2. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1991;325:445-53.
3. Stroke management. In: Karolinska stroke update. Consensus statement. Stockholm: Karolinska Institutet; 2004.
4. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266:3289-94.
5. Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ*. 1998;317:1477-80.
6. Barnett HJ. Carotid endarterectomy. *Lancet*. 2004;363:1486-7.
7. Qureshi AI, Kirmani JF, Divani AA, Hobson RW 2nd. Carotid angioplasty with or without stent placement vs. carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2005;56:1171-9; discussion 1179-81.
8. Ringleb PA, Hennerici M, Hacke W. Stentprotected angioplasty of symptomatic carotid artery stenosis. The European point of view. *Int J Stroke*. 2006;1:94-6.

O conteúdo do J Vasc Bras está disponível em português e em inglês

no site do Jornal Vascular Brasileiro em

www.jvascbr.com.br