

Bruno Augusto Goulart Campos, Wilson Coelho Pereira Filho  
Juiz de Fora, MG

A estenose de carótida extracraniana é uma importante causa de ataque isquêmico transitório<sup>1</sup>, estando relacionada em 90% dos casos à afecção da bifurcação da carótida comum<sup>2</sup>. Atinge 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos<sup>3</sup> e a sua incidência, acima dos 65 anos, segundo o *Cardiovascular Health Study*, é de 4,2% nos homens e 1,8% nas mulheres<sup>3</sup>. Sua prevalência, conforme dados do estudo Framingham, é de 9% para homens e 7% para mulheres<sup>4</sup>.

A aterosclerose da carótida representa ainda, 10 a 20% dos casos de acidente vascular cerebral<sup>1</sup>, que constitui a terceira causa de mortalidade nos Estados Unidos<sup>4,5</sup>, com uma incidência de 700.000 casos por ano e responsável por quatro dos 50 milhões de óbitos anuais no mundo<sup>5</sup>.

Portanto, como o ataque isquêmico transitório, muitas vezes, precede o acidente vascular cerebral<sup>2</sup> e a estenose de carótida extracraniana está intimamente relacionada ao ataque isquêmico transitório, é necessária uma abordagem criteriosa e responsável desta entidade a fim de serem evitados graves prejuízos à saúde do paciente.

Veja, por exemplo, o caso de um homem branco, de 66 anos com longa história de tabagismo, hipertensão arterial sistêmica não controlada, diabetes mellitus e hiperlipidemia há vários anos, que procurou assistência médica por alguns episódios de parestesia em membro superior direito de, aproximadamente, 15 min. Durante o exame físico, o médico percebeu um sopro sobre a carótida esquerda, acrescido da confirmação de seu relato de hipertensão.

**Como conduzir o caso?** - No paciente em questão, fatores de risco cerebrocardiovasculares eram óbvios e exigiam atenção imediata. Incluída na abordagem inicial onde uma investigação neurológica e cardiológica básica é imprescindível, nos deparamos com uma entidade, muito negligenciada na prática clínica, a afecção de carótida.

**Principais questões na estenose de carótida extracraniana** - Por quê a estenose de carótida extracraniana é tema tão controverso? Existe relação com a doença arterial coronariana? Como sua fisiopatologia pode explicar as principais complicações? Quando pensar e como diagnosticar a estenose de carótida? Qual o significado de um sopro carotídeo? Em se diagnosticando uma estenose de carótida, qual a conduta terapêutica que obtém melhores resultados?

**Estenose de carótida é um tema controverso, seria de se esperar?** - Um dos grandes problemas na abordagem do paciente com estenose de carótida extracraniana é a existência de muitas controvérsias na sua terapêutica, já que é uma doença que afeta o território arterial macrovascular, tendo relação íntima com a doença arterial coronariana e, como esta, sua etiopatogenia não está totalmente compreendida.

**Estenose de carótida extracraniana e doença arterial coronariana** - Kallikazaros e cols.<sup>6</sup> avaliaram 225 pacientes referidos ao hospital para investigação de dor precordial, sugestivamente isquêmica, submetidos a ultra-sonografia de carótidas e angiografia quantitativa de coronárias, buscando correlacionar a estenose de carótida à doença arterial coronariana e observaram que desses pacientes, 88% apresentavam esta e foram subdivididos em grupos de acordo com o número de coronárias acometidas e estenose de carótida extracraniana em grau maior que 50%: 25% apresentavam doença em uma coronária, sendo que 5,3% possuíam estenose de carótida extracraniana; 23% apresentavam doença em dois vasos e destes 13,5% com estenose de carótida extracraniana; 24% apresentavam doença em três vasos, sendo que 24,5% possuíam estenose de carótida extracraniana; 16% apresentavam doença em tronco de coronária esquerda e, destes, 40% possuíam estenose de carótida extracraniana<sup>6</sup>. Ficando, nesse estudo, evidente a correlação entre a estenose de carótida extracraniana e a maior gravidade da doença arterial coronariana.

Nowak e cols.<sup>7</sup>, ainda, salientando a importância da relação entre estenose de carótida extracraniana e doença arterial coronariana, avaliaram a sensibilidade e especificidade do uso da ultra-sonografia de estenose de carótida extracraniana como método diagnóstico de doença arterial coronariana, em 184 pacientes (tab. I), concluindo que a ultra-sonografia de carótida é um método útil e comparável ao teste de esforço para detecção da doença arterial coronariana<sup>7</sup>.

**Fatores associados a estenose de carótida extracraniana** - Talvez o ponto mais importante para o diagnóstico da estenose de carótida extracraniana seja a sua suspeição através da identificação de fatores de risco, já que o exame físico falha em alguns aspectos e os métodos de imagem são caros para uso em toda população.

Su e cols.<sup>8</sup> estudaram a relação entre hipertensão arterial sistêmica e estenose de carótida extracraniana em 263 hipertensos, comparando-os a 270 normotensos. Pôde-se observar um 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.

Diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemia são sabidamente fatores de risco cardiovascular e que contribuem para a gênese da estenose de carótida extracraniana<sup>1</sup> e que, somados à idade > 65 anos, obesidade e etilismo, aumentam mais a prevalência desta entidade<sup>5</sup>.

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora e Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora  
Endereço para Correspondência: Bruno Augusto Goulart Campos  
R. Olegário Maciel, 380/302 - Cep 36015350 - Juiz de Fora - MG  
E-mail: camposbag@hotmail.com  
Recebido para Publicação em 24/01/2004  
Aceito em 27/04/2004



Tabela I - Sensibilidade e especificidade dos métodos testados para detecção da doença arterial coronariana (adaptado de Nowak e cols <sup>7</sup> .)		
Método	Sensibilidade, %±SD	Especificidade, %±SD
Ultra-sonografia de carótida		
Placas		
Unilateral ou bilateral	76,9±3,5	51,4±8,2
Bilateral somente	53,1±4,1	70,3±7,5
Placas e angina		
Unilateral ou bilateral	72,8±3,7	62,2±8,0
Bilateral somente	50,3±4,1	75,7±7,1
Teste de esforço		
Depressão de ST somente		
0.1 mV	61,9±4,0	51,4±8,2
0.2 mV	53,1±4,1	78,4±6,8
Dor precordial ao esforço e depressão de ST		
0.1 mV	44,9±4,1	

Recentemente, a hiperhomocisteinemia tem contribuído no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo a relação da estenose de carótida extracraniana com acidente vascular cerebral. Streifler e cols.<sup>9</sup> utilizaram 153 pacientes com estenose de carótida extracraniana > 50%, avaliaram seus níveis de homocisteína e observaram que aqueles com hiperhomocisteinemia possuíam um risco quatro vezes maior de desenvolver eventos isquêmicos cerebrais (OR: 4,07; IC de 95%) do que aqueles com níveis normais de homocisteína.

Vale lembrar da importância de uma abordagem criteriosa dos pacientes com suspeita de doença de carótida, já que para prevenir um acidente vascular cerebral, gastam-se 100.000 libras esterlinas<sup>10</sup>.

**Fisiopatologia da estenose de carótida extracraniana** - Qual o mecanismo que leva a estenose de carótida extracraniana ao ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral? Enquanto é provável que poucas formas de acidente vascular cerebral relacionado à estenose carótida extracraniana ocorram por hipoperfusão<sup>11</sup>, na maioria dos casos, o que ocorre é embolização de uma placa aterosclerótica ou oclusão aguda da carótida e propagação do trombo distalmente<sup>12</sup>.

Dados da literatura<sup>13-16</sup> têm sugerido a existência de dois tipos de doença da carótida: uma forma estável e improvável de produzir oclusão ou embolização sintomática, e uma segunda, instável e com grande risco de produzir oclusão ou embolização sintomática<sup>12</sup>.

**Sintomatologia e placa instável: risco aumentado de acidente vascular cerebral** - Os pacientes com estenose sintomática têm aumento evidente no risco de acidente vascular cerebral<sup>12</sup> em relação aos pacientes assintomáticos (fig. 1) e a sintomatologia tem relação clara com a instabilidade das placas ateroscleróticas (tab. II), ficando notória a importância do tipo de placa lidada nesta morbidade, especialmente, a instável e sua relação com sintomatologia e maior morbimortalidade.

**Placa instável e placa estável** - As placas instáveis apresentam camada fibrosa fina, grande quantidade de macrófagos e linfócitos T, além de pequena quantidade de células musculares lisas, enquanto que as placas estáveis mostram camada fibrosa espessa e grande número de células musculares lisas<sup>12</sup>.

**Relação entre o grau de estenose e a taxa de acidente vascular**

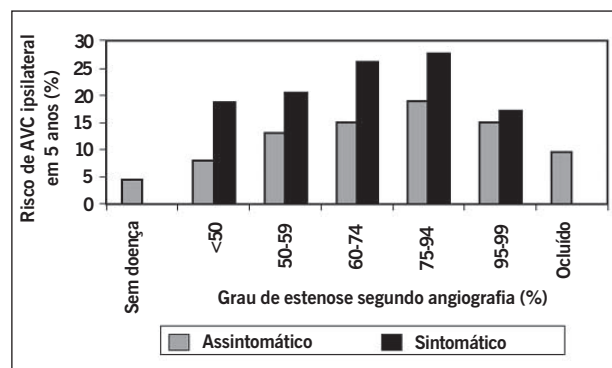


Fig. 1 - Estudo NASCET - risco de acidente vascular cerebral segundo grau de estenose da carótida (adaptado de Inzitari e cols.<sup>38</sup>).

Tabela II - Relação entre patologia da placa aterosclerótica e sintomatologia (adaptado de Golledge e cols <sup>12</sup> )			
Ulceração/Ruptura placa	Sintomático	Assintomático	Significância
Bassiouny et al	18/31	6/14	NS
Seeger et al	10/21	11/22	NS
Sitzer et al	15/27	2/12	P=0.02
Carr et al	14/19	8/25	P=0.004
Bassiouny et al	19/59	8/40	NS
Total	76/157 (48%)	35/113 (31%)	P<0.001

**cerebral** - Existe um nítido aumento do risco de acidente vascular cerebral com a maior gravidade das estenoses sintomáticas (fig. 1 e tab. III).

**Como diagnosticar estenose de carótida extracraniana? Qual o significado de um sopro carotídeo? Qual a melhor conduta?** - O diagnóstico será feito pela identificação dos fatores de risco, associado à presença ou não de sintomas, em conjunto com a ausculta cervical e adoção de alguns exames complementares em casos selecionados, o mais importante entretanto, será sempre identificar os pacientes sob maior risco, permitindo uma intervenção precoce e evitando gastos desnecessários com exames negativos.

**Clínica** - O primeiro passo é identificar os sintomas mais prováveis, decorrentes da afecção da carótida: amaurose, parestesia e parestesia em membros inferiores, superiores e face, e afasia, com duração de poucos minutos (embora possam durar até 24h). Vale ressaltar que sintomas como confusão mental, amnésia, rebaixamento do nível de consciência, diplopia, vertigem e cefaléia, mesmo na presença de estenose de carótida extracraniana, obrigam-nos a procurar outros diagnósticos<sup>5</sup>.

**Exame físico** - A busca pelo sopro carotídeo é o exame mais acessível na prática clínica, embora apresente uma importante limitação: segundo dados do estudo NASCET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*)<sup>17</sup>, o sopro carotídeo apresenta uma sensibilidade de 63% e especificidade de 61% para uma estenose > 50%, concluindo que não devemos hipervalorizar os sopros pela baixa especificidade, e que, pela baixa sensibilidade, estarão ausentes em até um terço dos pacientes com estenose importante.

**Qual exame escolher? Quando pedir?** - Não se justifica a recomendação de exame de imagem das carótidas, de maneira rotineira, para toda a população, devendo ser realizado de forma criteriosa em indivíduos com alto risco cardiovascular, como naqueles com conjunto de hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo e obesidade<sup>18</sup>. O rastreamento populacional necessitaria

**Tabela III - Relação entre o grau de estenose e a taxa de acidente vascular cerebral (adaptado de Golledge e cols.<sup>12</sup>)**

Grau da estenose	NASCET (2 anos)	ECST (3 anos)	ACAS (3 anos)
60%–69%	428 <sup>1</sup> 13%	137 11%	131 6%
70%–79%	43 21%	170 9%	94 5%
80%–89%	33 27%	159 21%	NS
90%–99%	24 35%	60 32%	NS
80%–99%	57 31%	219 24%	88 3%

<sup>1</sup> - Para pacientes com 50-69% de estenose; NS - grupo não separado.

da realização de exames em até 1700 pessoas para prevenir um episódio de acidente vascular cerebral<sup>19</sup>.

O ultra-som possui uma sensibilidade de 81,1% e especificidade de 82,2%, enquanto que a ressonância nuclear magnética apresenta sensibilidade de 92,4% e especificidade de 74,5%<sup>20</sup>. Ao analisar um grau de estenose de 70-99%, o ultra-som com duplex apresenta sensibilidade de 86% e especificidade de 87% e estes números para a ressonância nuclear magnética são 95% e 90% respectivamente<sup>21</sup>. A angiografia é o melhor exame para estudo das carótidas, porém apresenta custo e risco mais elevados.

O ultra-som é o exame mais disponível e barato e como apresenta boa sensibilidade e especificidade, torna-se o mais utilizado na detecção da estenose de carótida extracraniana nos pacientes de alto risco e naqueles que apresentam sopro carotídeo. Entretanto, Qureshi e cols.<sup>22</sup> observaram que o ultra-som apresentou falso positivo de 20% para estenoses > 50% em pacientes sintomáticos e falso positivo de 41% para estenoses < 60% em pacientes assintomáticos. Assim, é recomendada, antes de tomar a devida conduta, realizar angiografia de carótidas nos pacientes cujo ultra-som detectou estenose > 50%<sup>22</sup>. Como alternativa para esse subgrupo, foram estudados 92 pacientes com evidências clínicas e ultra-sonográficas de estenose, utilizando ressonância nuclear magnética tridimensional contrastada comparada à angiografia com subtração digital, obtendo-se uma sensibilidade, especificidade e acurácia de 97%, 82% e 92,5% respectivamente<sup>23</sup>.

**Qual a melhor conduta terapêutica após identificado portador de estenose de carótida extracraniana? Quando atuar de forma intervencionista?** - Existem três estratégias principais para o tratamento da estenose de carótida extracraniana: clínica, cirúrgica e endovascular. A primeira consta de estabilizar a placa através da modificação dos fatores de risco e de fármacos<sup>1</sup>. Estudos com estatina em pacientes de alto risco mostraram regressão da placa<sup>24,25</sup> e, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, diminuição da espessura da camada íntima com redução dos casos de acidente vascular cerebral<sup>26,27</sup>. Ainda, a terapia anti-trombótica provou reduzir o risco de acidente vascular cerebral naqueles com história de ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral<sup>28,29</sup>.

As outras duas estratégias visam eliminar ou reduzir a estenose de carótida extracraniana através da endarterectomia da carótida ou da angioplastia com stent<sup>1</sup>. Mas quais pacientes se beneficiam dessas estratégias quando comparados ao tratamento clínico apenas?

Primeiramente, devemos separar os pacientes sintomáticos e os assintomáticos em grupos diferentes e quantificar o grau de estenose (fig. 2).

Pacientes sintomáticos com estenose > 70% têm evidências firmadas para a endarterectomia, baseadas nos dados de três

grandes estudos randomizados, o NASCET, o *European Carotid Surgery Trial* (ECST) e o *Veterans Affairs Cooperative Studies Program*<sup>13,30,31</sup>.

Pacientes sintomáticos com estenose < 50% não mostraram benefícios da cirurgia sobre o tratamento clínico isolado<sup>1</sup>.

Em relação aos pacientes assintomáticos, estenoses < 60% mantêm melhor evidência para tratamento clínico (fig. 1), enquanto que estenoses > 60% tem um benefício significativo para a endarterectomia, segundo de *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS)<sup>15</sup>. Entretanto, é importante considerar o risco peri-operatório, observando-se a experiência do serviço e a estabilidade do paciente antes de realizar a cirurgia, já que risco peri-operatório acima de 3% eliminaria o potencial benefício da operação<sup>1</sup>.

Os benefícios da endarterectomia em pacientes sintomáticos com estenose entre 50 e 69% no NASCET, ECST e outros foram claramente menores do que naqueles com estenose maior<sup>32-35</sup>. Assim, nesse grupo, a endarterectomia tem maior valor para aqueles com alto risco de acidente vascular cerebral, como nos homens com 75 anos ou mais, sintomas hemisféricos e acidente vascular cerebral há 3 meses ou menos<sup>1</sup>.

**Endarterectomia X angioplastia e stent** - Está claro que a angioplastia e a colocação de stent são procedimentos promissores e menos invasivos, porém seu uso é recente e não existem evidências de que sejam mais efetivos que a endarterectomia.

Roubin e cols.<sup>34</sup> acompanharam 528 pacientes submetidos a angioplastia com stent por cinco anos e seus resultados sugeriram que o procedimento pode ser comparável à endarterectomia.

Vários outros estudos têm sido realizados nesta direção, incluindo dados de registros multicêntricos que reuniram mais de 5000 pacientes submetidos à angioplastia com stent<sup>35</sup> apresentando baixas taxas de complicações imediatas e resultado favorável a longo prazo. Entretanto, séries de casos e registros não podem substituir os dados seguros e eficazes de estudos randomizados<sup>36</sup>.

Um estudo prospectivo randomizado com 23 pacientes, comparando a endarterectomia com a angioplastia e stent teve que ser interrompido prematuramente<sup>37</sup>. Não houve complicações (definidas como qualquer novo déficit neurológico após 24h do procedimento até 30 dias após) entre os 10 participantes submetidos à endarterectomia, enquanto que 5 dos 7 pacientes submetidos à angioplastia com stent apresentaram acidente vascular cerebral<sup>37</sup>.

Assim, devemos esperar mais resultados antes de se considerar como certa nossa decisão entre esses procedimentos. Um estudo em andamento, o *Carotid Revascularization with Endarterectomy or Stent Trial*, poder-nos-à trazer evidências mais precisas sobre este assunto.

## Conclusão

É evidente a relação da estenose de carótida extracraniana com a doença arterial coronariana, com ataque isquêmico transitório e, conseqüentemente, com acidente vascular cerebral. Todas estas doenças têm alta prevalência, alta morbimortalidade, com fatores de risco comuns entre elas e portando dignos de uma abordagem abrangente e resolutive.

Ao conduzirmos o paciente com estenose de carótida extracraniana, devemos sempre ter em mente a importância dos sintomas, correlacionando-os com a instabilização das placas, com o ataque

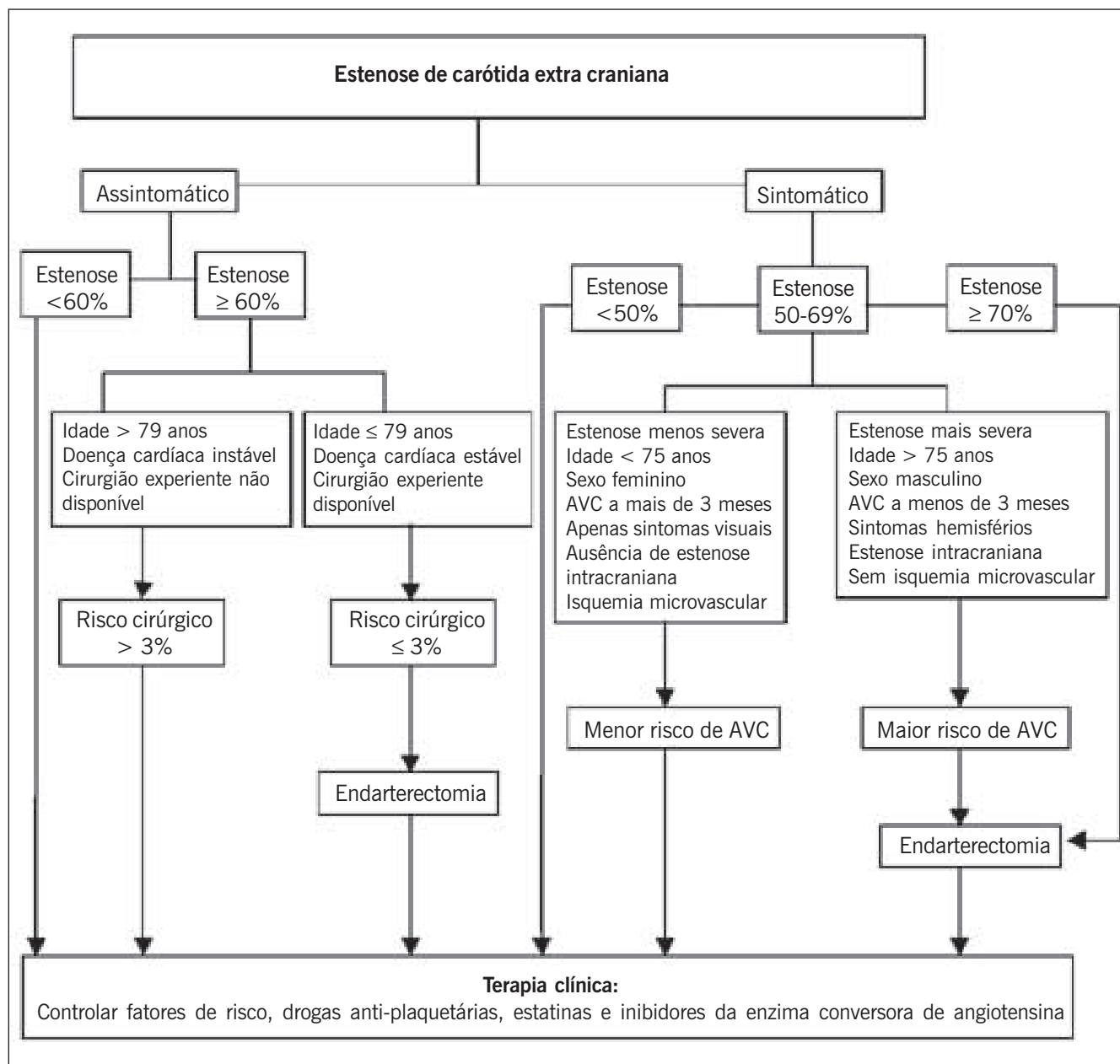


Fig. 2 - Conduta na estenose de carótida extracraniana (adaptado de Sacco<sup>1</sup>).

isquêmico transitório e com o aumento da taxa de acidente vascular cerebral. Todos os pacientes se beneficiam do controle de fatores de risco e medicações que estabilizem as placas ateroscleróticas.

O diagnóstico da estenose de carótida extracraniana deve partir basicamente da identificação dos pacientes com alto risco, lembrando que 1/3 dos casos com estenose de carótida extracraniana em grau importante não terão sopro carotídeo. Devemos realizar então o exame complementar mais acessível, tendo a ultra-sonografia com doppler de carótidas preferência na prática clínica pela boa sensibilidade e especificidade associados ao menor custo em relação aos outros métodos.

Pacientes sintomáticos com estenose > 70% têm evidências firmadas para a endarterectomia, enquanto sintomáticos com estenose < 50% não apresentaram benefícios da cirurgia sobre o tratamento clínico isolado.

Para os assintomáticos, estenoses < 60% mantêm melhor evidência para tratamento clínico e estenoses > 60% têm um benefício significativo para a endarterectomia.

Em todas as situações, devem sempre pesar na decisão, entre o tratamento clínico e o cirúrgico, as condições clínicas do paciente e o risco peri-operatório do serviço, não ultrapassando 3% para os pacientes assintomáticos<sup>1</sup>.

## Referências

1. Sacco RL. Extracranial carotid stenosis. *N Eng J Med.* 2001;345: 1113-8.
2. Messina L M, Tierney L M Jr. Occlusive Cerebrovascular Disease. In: *Current. 15 ed.* New York: McGraw Hill. 2002; 483-95.
3. Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13: 661-8.
4. Goldenstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Circulation.* 2001; 103: 163-82.
5. Barnett HJM, Meldrum HE. Appropriate use of carotid endarterectomy. *Hosp pratic.* 2000; 35: 53-63.
6. Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke.* 1999; 30:1002-7.
7. Nowak J, Nilsson T, Sylvé C, Jogestrand T. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *Stroke.* 1998;29:439-46.
8. Su TC, Jeng JS, Chien KL, et al. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2001; 32: 2265.
9. Streifler JY, Rosenberg N, Chetrit A, et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism. *Stroke.* 2001; 32: 2753.
10. Benade MM, Warlow CP. Cost of identifying patients for carotid endarterectomy. *Stroke.* 2002; 33: 435.
11. Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM. Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke.* 1988;19:963-9.
12. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke.* 2000; 31: 774.
13. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445-53.
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;351:1379-87.
15. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421-8.
16. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet.* 1995;345:209-12.
17. Sauvé JS, Thorpe KE, Sackett DL, et al. Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? *Ann Intern Med.* 1994; 120:633-7.
18. Fukujima MM, Gabbai AA. Conduitas na estenose da carótida. *Rev Neurociências.* 1999; 7: 39-44.
19. Hill AB. Should patients be screened for asymptomatic carotid artery stenosis? *Canadian J Surg.* 1998; 41: 208-13.
20. Pavanello R. Sopro carotídeo: significado e conduta. In: *SOCESP Cardiologia.* São Paulo: Atheneu. 1997; 1112-7.
21. Nederkoorn PJ, Graaf Y, Hunink MMG. *Stroke.* 2003;34:1324-32.
22. Qureshi AI, Suri MFK, Ali Z, et al. Role of conventional angiography in evaluation of patients with carotid artery stenosis demonstrated by doppler ultrasound in general practice. *Stroke.* 2001; 32: 2287.
23. Cosottini M, Pingitore A, Puglioli M, et al. Contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography of atherosclerotic internal carotid stenosis as the noninvasive imaging modality in revascularization decision making. *Stroke.* 2003; 34:660-4.
24. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al. Effects of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation.* 1994;90:1679-87.
25. Crouse JR III, Byington RP, Bond MA, et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995;75:455-9.
26. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
27. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation.* 2001;103:919-25.
28. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest.* 2001;119(suppl):300S-320S.
29. The WARSS, APASS, PICSS, and HAS Study Groups. The feasibility of a collaborative double-blind study using an anticoagulant: the Warfarin-aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS), the Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS), the Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS), and the Hemostatic System Activation Study (HAS). *Cerebrovasc Dis.* 1997;7:100-12.
30. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337:1235-43.
31. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA.* 1991;266:3289-94.
32. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med.* 1998;339:1415-25.
33. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351:1379-87.
34. Roubin GS, New G, Iyer SS, et al. Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis. *Circulation.* 2001;103:532.
35. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;50:160-7.
36. Sacco RL. Extracranial carotid stenosis. *N Eng J Med.* 2002;1590-1.
37. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: A stopped trial. *J Vasc Surg.* 1998;28:326-34.
38. Inzitari D. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.* *N Engl J Med.* 2000;342:1693.