

Proteção Cerebral em Pacientes Idosos durante Implante de Stent Carotídeo

Manuel Nicolas Cano¹, Silvia Judith Fortunato de Cano², Antônio Massamitsu Kambara³, Samuel Moreira⁴, Luiz Antônio Pezzi Portela⁵, J. Ribamar Costa Jr.⁶, Alexandre Abizaid⁷, Amanda G. M. R. Sousa⁸, J. Eduardo Sousa⁹

RESUMO

Introdução: O tipo de proteção cerebral utilizado durante o implante de stent carotídeo é controverso em idosos. Nosso objetivo foi avaliar os resultados dos dispositivos de proteção embólica cerebral (PEC), proximal e distal, em pacientes ≥ 70 anos de idade, por meio da ressonância magnética ponderada de difusão (RM-PD). **Métodos:** Entre 2008 e 2011, 60 pacientes com indicação de stent carotídeo foram randomizados para PEC com Mo.Ma[®] ou Angioguard[®], dos quais 26 tinham ≥ 70 anos de idade. Os resultados da RM-PD realizada antes e 48 horas após o procedimento foram avaliados por neurologista independente e cego para o tipo de PEC utilizado. Foram analisados o número de novos focos isquêmicos, sua localização e o tamanho. **Resultados:** Novos focos isquêmicos cerebrais foram encontrados em 8/12 (66,7%) pacientes do grupo Mo.Ma[®] e em 12/14 (85,7%) pacientes do grupo Angioguard[®] ($P = 0,37$). A maioria das lesões ($> 90\%$) era ipsilateral à artéria tratada em ambos os grupos, e o tamanho das lesões foi $< 0,5$ cm na maioria dos casos. O número de lesões por paciente foi menor com o dispositivo Mo.Ma[®] (mediana [variação]: 3 [1 a 8] lesões vs. 15 [2 a 76] lesões; $P < 0,001$). Todos os pacientes que tiveram mais de 40 lesões pertenciam ao grupo Angioguard[®]. **Conclusões:** Mesmo utilizando PEC (proximal ou distal), novas lesões isquêmicas foram observadas em ambos os grupos em pacientes idosos. Proporcionalmente maior número de pacientes com Angioguard[®] teve novos focos isquêmicos se comparados aos pacientes do grupo Mo.Ma[®]. O dispositivo de PEC Mo.Ma[®] parece diminuir o número de lesões por paciente.

DESCRIPTORIOS: Idoso. Estenose das carótidas. Ressonância magnética ponderada por difusão. Angioplastia. Stents. Angiografia cerebral.

ABSTRACT

Cerebral Protection in Elderly Patients during Carotid Stenting

Background: The type of cerebral protection used during carotid stenting in the elderly is controversial. Our objective was to evaluate the results of proximal and distal cerebral embolic protection devices (EPDs), in patients ≥ 70 years through diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI). **Methods:** Between 2008 and 2011, 60 patients with indication for carotid stenting were randomized to EPD with Mo.Ma[®] or Angioguard[®], of which 26 patients were ≥ 70 years of age. Results of DW-MRI performed before and 48 hours after the procedure were evaluated by an independent neurologist blinded to the type of EPD used. New ischemic lesions, their localization and size were analyzed. **Results:** New cerebral ischemic lesions were found in 8/12 (66.7%) patients in the Mo.Ma[®] group and 12/14 (85.7%) patients in the Angioguard[®] group ($P = 0.37$). The vast majority of the lesions ($> 90\%$) were ipsilateral to the treated artery in both groups and the size of the lesions was < 0.5 cm in most cases. The number of lesions per patient was lower with the Mo.Ma[®] device (median [variation]: 3 [1 to 8] lesions vs 15 [2 to 76] lesions; $P < 0.001$). All of the patients with more than 40 lesions were in the Angioguard[®] group. **Conclusions:** Despite the use of EPDs (proximal or distal), new ischemic lesions were observed in both groups in elderly patients. A proportionately larger number of patients with Angioguard[®] had new ischemic lesions when compared to those with Mo.Ma[®]. The Mo.Ma[®] device seems to decrease the number of lesions per patient.

DESCRIPTORS: Aged. Carotid stenosis. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Angioplasty. Stents. Cerebral angiography.

¹ Doutor. Médico assistente do Setor de Cardiologia Intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

² Médica cardiologista clínica do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

³ Doutor. Chefe do Setor de Radiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Médico assistente do Setor de Radiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Médico neurorradiologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Doutor. Chefe da Seção Médica de Intervenção Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Livre-docente. Diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Livre-docente. Diretora geral do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Livre-docente. Diretor do Centro de Intervenções em Doenças Estruturais do Coração do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Manuel Nicolas Cano. Rua Sampaio Viana, 203 – Paraíso – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04004-000
E-mail: mncano@uol.com.br

Recebido em: 5/3/2013 • Aceito em: 19/6/2013

Adoença carotídea extracraniana tem como tratamento padrão a endarterectomia cirúrgica. Já o tratamento percutâneo com implante de stent¹ surgiu como alternativa menos invasiva para pacientes de alto risco cirúrgico.

Os microêmbolos gerados durante o procedimento percutâneo são o maior desafio a ser vencido. Theron et al.² foram os primeiros a relatar o uso de dispositivos de proteção embólica cerebral (PEC) na prática clínica. Utilizaram um sistema de oclusão por balão da carótida interna, distal à lesão, e ao final do procedimento, ao analisar o material aspirado, encontraram partículas com risco potencial de embolização de vasos intracranianos.

Na atualidade, a PEC utiliza dois princípios de proteção: dispositivos de PEC proximal, que produzem clampamento endovascular do fluxo sanguíneo por meio de balões expandidos na artéria carótida comum e artéria carótida externa, e que provocam a interrupção ou a reversão de fluxo sanguíneo na carótida interna, permitindo a captura de partículas de todos os tamanhos por aspiração da coluna de sangue; e dispositivos de PEC distal, constituídos por filtro com poros que capturam partículas > 100 µm, posicionados distalmente à lesão na artéria carótida interna. Estes últimos são de mais simples utilização e têm a preferência dos intervencionistas.

O objetivo deste estudo foi analisar o comportamento de dois diferentes tipos de PEC em pacientes idosos (≥ 70 anos), avaliando os achados da ressonância magnética ponderada de difusão (RM-PD) antes e 48 horas após o implante de stents carotídeos.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, unicêntrico e randomizado, que incluiu pacientes com estenose carotídea, sintomáticos e assintomáticos, candidatos a implante de stent e que

pu dessem utilizar indistintamente os dispositivos de PEC proximal, Mo.Ma[®] (Invatec Corporation, Brescia, Itália), ou distal, Angioguard[®] (Cordis Endovascular, Miami Lakes, Estados Unidos) (Figura 1).

Todos os pacientes receberam o stent carotídeo de nitinol PRECISE[®] (Cordis Endovascular, Miami Lakes, Estados Unidos), que é um stent autoexpansível, de células abertas, e que necessita de um sistema de liberação de 6 F.

Foi utilizada RM-PD para detectar microinfartos cerebrais hiperagudos, provocados por micropartículas liberadas durante o procedimento endovascular, sendo analisados o número, o tamanho e a localização dos novos focos isquêmicos. Foram obtidas imagens de RM-PD em um equipamento de 3.0 Tesla (Excite HD, GE Medical System, Milwaukee, Estados Unidos) com uma bobina de crânio de oito canais. A RM-PD foi realizada antes e 48 horas após o procedimento percutâneo. Os resultados foram avaliados por neurologista independente e cego ao tipo de proteção cerebral utilizado. Os pacientes foram acompanhados por um período de pelo menos um ano.

A randomização dos pacientes para os grupos Mo.Ma[®] e Angioguard[®] foi realizada eletronicamente pelo módulo Complex Samples do programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Para garantir o equilíbrio em relação ao número de pacientes em cada grupo, a randomização foi feita em blocos de 6 (3 para o grupo Mo.Ma[®] e 3 para o grupo Angioguard[®]).

Todos os requisitos fundamentais das resoluções CNS n^{os} 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde/Conselho Nacional de Ética em Pesquisa/Agência Nacional de

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 40 anos	Demência
Sintomas e lesão carotídea > 50%	Infarto cerebral extenso ipsilateral
Sem sintomas e lesão carotídea > 80%	Infarto cerebral com transformação hemorrágica < 60 dias
Com indicação clínica para intervenção coronária percutânea com implante de stent	Hemorragia cerebral < 1 mês
Aptos a utilizarem indistintamente os dispositivos de proteção carotídea proximal e distal	Lesão localizada em carótida comum ou intracraniana
	Oclusão de carótida interna ipsilateral
	Oclusão de carótida interna contralateral
	Oclusão de carótida externa ipsilateral
	Lesão significativa no território vertebrobasilar
	Fibrilação atrial em uso de anticoagulantes orais
	Angina instável ou infarto do miocárdio < 30 dias
	Claustrofobia

Figura 1 - Critérios de elegibilidade.

Vigilância Sanitária (ANVISA) e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP, foram cumpridos.

Objetivos e definições

O objetivo principal deste estudo foi a comparação, por meio da RM-PD, entre a incidência e a extensão de eventos isquêmicos após implante de stent carotídeo em pacientes ≥ 70 anos de idade, utilizando-se dois tipos de PEC (proximal vs. distal).

As seguintes definições foram adotadas:

- Acidente isquêmico transitório: definido como alteração temporária do aporte de sangue para uma área do cérebro, resultando em súbita e breve (inferior a 24 horas, normalmente menos de 1 hora) diminuição das funções cerebrais. Os sintomas variam, dependendo da área afetada, e incluem alterações visuais, alterações na fala, e deficiências sensorial ou motora localizadas.

- Acidente vascular encefálico: novo déficit neurológico com sintomas focais e sinais consistentes com isquemia focal com duração superior a 24 horas. O acidente vascular encefálico menor provoca déficit neurológico que resolve completamente em até 30 dias. Acidente vascular encefálico maior provoca déficit neurológico que não resolve completamente em até 30 dias.

- Sucesso do procedimento: quando houve sucesso técnico (capacidade de utilizar o dispositivo de PEC e de implantar o stent com lesão residual $\leq 30\%$), associado a sucesso clínico (sem ocorrência de eventos cerebrovasculares e cardiovasculares durante o procedimento).

- Infarto do miocárdio: sintomas compatíveis com isquemia miocárdica associada a alteração eletrocardiográfica de isquemia e aumento de marcadores de necrose em pelo menos duas vezes o valor normal.

Análise estatística

Na análise estatística, os dados qualitativos foram resumidos em frequências absolutas e relativas (porcentagens) e comparados com o teste *t* de Student. Os dados quantitativos foram expressos como média e desvio padrão e comparados pelo teste exato de Fisher.

Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo. Os programas estatísticos utilizados foram SPSS para Windows, versão 19.0, e R (R Core Team), versão 16.0.

RESULTADOS

Entre julho de 2008 e julho de 2011 foram randomizados 60 pacientes (Figura 2). Durante o período da realização deste estudo, mais de 250 procedimentos com implante de stents em carótidas foram realizados na instituição e 67 pacientes cumpriram os critérios de seleção/exclusão e foram randomizados. Durante o estudo, 2 pacientes retiraram seu consentimento e

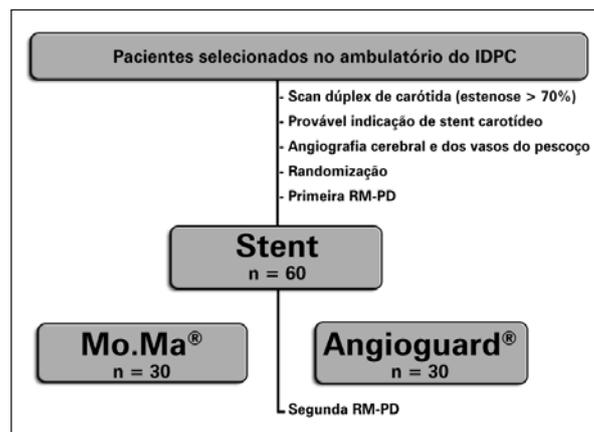


Figura 2 - Fluxograma do estudo. IDPC = Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; RM-PD = ressonância magnética ponderada de difusão.

os outros 5 pacientes foram excluídos, uma vez que, no momento do procedimento, as características anatômicas das lesões as tornavam mais adequadas para um dos dispositivos de proteção cerebral, violando o critério de inclusão. Dos 60 pacientes incluídos, 26 (43,3%) tinham idade ≥ 70 anos e foram objeto da presente análise.

Doze pacientes foram alocados para o grupo Mo.Ma® e 14, para o grupo Angioguard®, com média de idade de $75 \pm 3,5$ anos e características clínicas similares (Tabela).

Em todos os pacientes foi possível implantar o stent com o dispositivo de PEC indicado na randomização, sem cruzamentos (*crossover*). O tempo médio de procedimento foi similar ($29,5 \pm 10,3$ minutos vs. $24,2 \pm 10,4$ minutos; $P = 0,21$).

Novos focos isquêmicos cerebrais foram encontrados em 8/12 (66,7%) pacientes do grupo Mo.Ma® e em 12/14 (85,7%) pacientes do grupo Angioguard® ($P = 0,37$). O número de lesões por paciente foi menor com o dispositivo Mo.Ma® (mediana [variação]: 3 [1 a 8] lesões vs. 15 [2 a 76] lesões; $P < 0,001$). Todos os 5 pacientes com > 40 lesões eram do grupo Angioguard® (Figura 3).

As lesões eram, em sua maioria, ipsilaterais à artéria tratada em ambos os grupos. Na Figura 4 observa-se a distribuição anatômica das microlesões cerebrais segundo o tipo de proteção cerebral. As lesões foram, em sua maioria, pequenas ($< 0,5$ cm em mais de 90% das lesões).

O sucesso do procedimento foi de 96,2%, com um paciente apresentando acidente vascular encefálico durante a intervenção, o qual apresentou recuperação total em menos de 30 dias (acidente vascular encefálico menor). Nova RM-PD tardia realizada nesse paciente mostrou o desaparecimento das lesões (Figura 5). No seguimento de pelo menos um ano, não ocorreram óbito

TABELA
 Características clínicas

	Mo.Ma® (n = 12)	Angioguard® (n = 14)	P
Idade, anos	75,4 ± 3,7	74,8 ± 3,3	0,67
Sexo masculino, n (%)	9 (75)	5 (35,7)	0,06
Diabetes, n (%)	4 (33,3)	5 (35,7)	> 0,99
Hipertensão arterial, n (%)	10 (83,3)	14 (100)	0,20
Dislipidemia, n (%)	9 (75)	10 (71,4)	> 0,99
Tabagismo, n (%)	1 (8,3)	2 (14,3)	> 0,99
Doença arterial coronária, n (%)	8 (66,7)	9 (64,3)	> 0,99
Revascularização miocárdica prévia, n (%)	2 (16,7)	3 (21,4)	> 0,99
Insuficiência renal, n (%)	3 (25)	3 (21,4)	> 0,99
Sintomas < 6 meses, n (%)	2 (16,7)	1 (7,1)	0,58

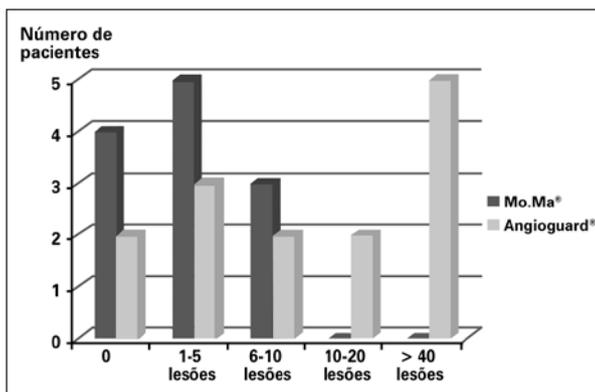


Figura 3 - Distribuição da frequência de novas lesões isquêmicas em pacientes idosos com os dispositivos Mo.Ma® (n = 12) e Angioguard® (n = 14).

ou acidente vascular encefálico maior nos pacientes dos dois grupos.

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: o número de microlesões cerebrais por paciente pela RM-PD foi significativamente menor no grupo de pacientes idosos tratados com Mo.Ma®, quando comparado ao grupo tratado com Angioguard®; e o implante de stents carotídeos com os dois tipos de PEC é factível em idosos e eficaz em termos de prevenção de eventos clínicos maiores.

As causas subjacentes da menor incidência de microembolização cerebral pela RM-PD em pacientes idosos que utilizaram proteção cerebral proximal ainda não estão completamente elucidadas e podem incluir uma combinação de fatores. A PEC por filtro distal necessita ultrapassar a lesão antes que a proteção esteja efetivamente funcionando. Os principais determinantes de aumento de risco de acidente vascular encefálico

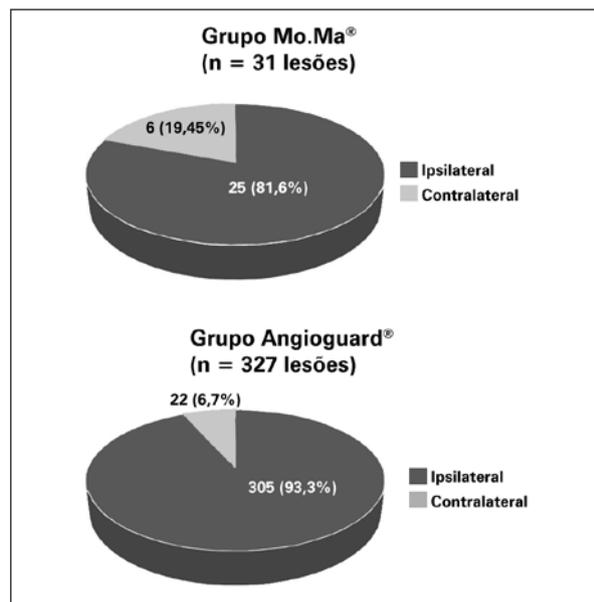


Figura 4 - Distribuição anatômica das novas lesões isquêmicas cerebrais em pacientes idosos, segundo o tipo de proteção cerebral.

nesses pacientes são a complexidade do arco aórtico (maior proporção de arco aórtico tipo III)³, tipo de lesão tratada^{4,5}, grau de calcificação⁶, excesso de angulação e tortuosidade da carótida abordada.⁷

O estudo de Brott et al.⁸ demonstrou, em 2.502 pacientes, que não houve diferença significativa no seguimento de quatro anos no desfecho primário de óbito, acidente vascular encefálico e infarto, entre stent carotídeo com proteção cerebral por filtro distal e endarterectomia (7.2% vs. 6.8%; P = 0,51). Também não houve diferença dos eventos encontrados entre gêneros (masculino/feminino) e sintomas (sintomáticos/assintomáticos). Com relação à idade, foi encontrada

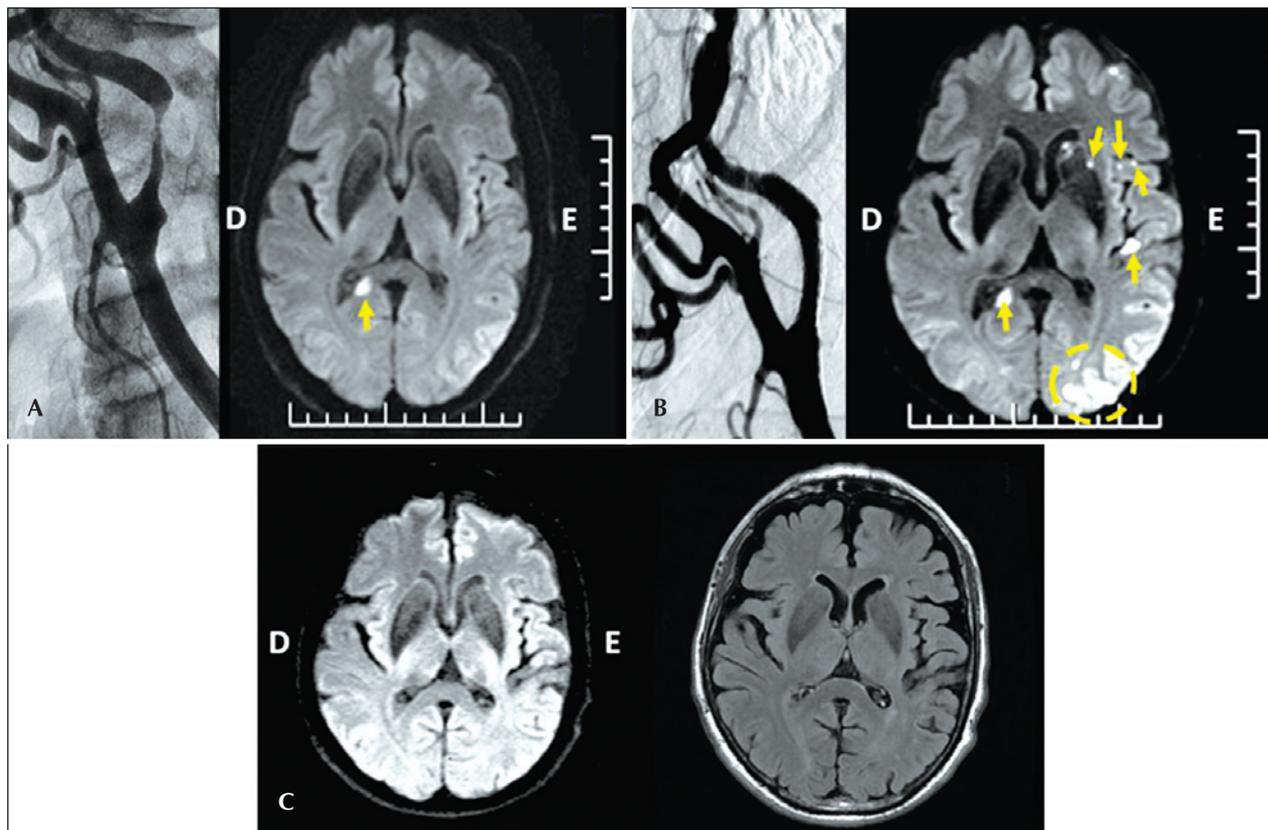


Figura 5 - Em A, pré-intervenção: à esquerda, angiografia mostrando lesão de 90% em carótida esquerda; à direita, imagem de difusão mostrando infarto antigo em substância branca em lobo occipital (seta). Em B, pós-intervenção: à esquerda, angiografia mostrando resultado final após implante de stent; à direita, imagem de difusão mostrando microinfartos hiperagudos ipsilaterais (setas). Em C, seguimento tardio (um ano): à esquerda, imagem de difusão mostrando resolução das alterações pós-procedimento; à direita, imagem em *flair* confirmando os achados. D = direito; E = esquerdo.

associação crescente entre maior risco de acidente vascular encefálico e idade mais avançada, quando se utilizava PEC distal.

Os fatores de risco para utilização de PEC distal foram estudados em registros e revisões⁹ e sistematicamente identificados a idade e o diabetes, e em outros trabalhos o gênero, o tabagismo e fatores de risco anatômicos já comentados. Contudo, ainda não sabemos se para a PEC proximal devemos considerar os mesmos fatores que para a PEC distal. Quando analisamos os estudos abordando a utilização de PEC proximal, encontramos que em 2.397 pacientes¹⁰ houve um desfecho primário combinado de morte, acidente vascular encefálico total ou infarto do miocárdio em 30 dias de 2,5%, com incidência de óbito em 0,40%, de acidente vascular encefálico em 1,71%, e de infarto do miocárdio em 0,02%. Verificamos que os únicos preditores independentes para eventos (morte, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio) foram idade e diabetes. Digno de nota, em todos os subgrupos, incluindo os octogenários, a incidência de eventos foi < 2,6%.

Finalmente, com a introdução de PEC proximal, as taxas de eventos adversos diminuíram sobremaneiri-

ra, sendo mais beneficiados os pacientes de alto risco (idosos incluídos). Até o momento não existem estudos randomizados comparando stent carotídeo com proteção cerebral proximal e endarterectomia.

Limitações do estudo

As maiores limitações deste estudo referem-se ao pequeno número de casos, decorrente da dificuldade de encontrar pacientes que pudessem utilizar indistintamente ambos os sistemas de proteção cerebral, e à ausência de caracterização angiográfica da população, que poderia desequilibrar os grupos, apesar da randomização.

O reduzido número de pacientes restringe a extensão de nossas conclusões, que ficam limitadas ao cenário apresentado e aos dispositivos de PEC utilizados, não podendo ser extrapoladas para outros dispositivos já disponíveis comercialmente.

CONCLUSÕES

Os pacientes ≥ 70 anos de idade parecem ter melhores resultados quando realizam implante de stents carotídeos com uso de PEC proximal (Mo.Ma[®]),

apresentando menos microinfartos se comparados aos que utilizaram PEC distal (Angioguard®).

Estudos maiores com desfechos clínicos são recomendados para confirmar os achados deste estudo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1493-501.
2. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology.* 1996;201(3):627-36.
3. Roubin GS, Iyer S, Halkin A, Vitek J, Brennan C. Realizing the potential of carotid artery stenting: proposed paradigms for patient selection and procedural technique. *Circulation.* 2006;113(16):2021-30.
4. Homburg PJ, Rozie S, van Gils MJ, van den Bouwhuijsen QJ, Niessen WJ, Dippel DW, et al. Association between carotid artery plaque ulceration and plaque composition evaluated with multidetector CT angiography. *Stroke.* 2011;42(2):367-72.
5. Stojanov D, Ilic M, Bosnjakovic P, Zivkovic M, Jolic S, Vukasovic N, et al. New ischemic brain lesions on diffusion-weighted MRI after carotid artery stenting with filter protection: frequency and relationship with plaque morphology. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(4):708-14.
6. Macdonald S, Lee R, Williams R, Stansby G; Delphi Carotid Stenting Consensus Panel. Towards safer carotid artery stenting: a scoring system for anatomic suitability. *Stroke.* 2009;40(5):1698-703.
7. Faggioli G, Ferri M, Gargiulo M, Freyrie A, Fratesi F, Manzoli L, et al. Measurement and impact of proximal and distal tortuosity in carotid stenting procedures. *J Vasc Surg.* 2007;46(6):1119-24.
8. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363(1):11-23.
9. Wimmer NJ, Yeh RW, Cutlip DE, Mauri L. Risk prediction for adverse events after carotid artery stenting in higher surgical risk patients. *Stroke.* 2012;43(12):3218-24.
10. Bersin RM, Stabile E, Ansel GM, Clair DG, Cremonesi A, Hopkins LN, et al. A meta-analysis of proximal occlusion device outcomes in carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(7):1072-8.