

A Endarterectomia Carotídea é a Melhor Opção para os Pacientes com Doença Carotídea

Carotid Endarterectomy is the Best Choice for Patients with Carotid Disease

Telmo Pedro Bonamigo e Márcio Luís Lucas

Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS - Brasil

Introdução

O bom resultado em longo prazo da endarterectomia carotídea (ECA) foi reconhecido pela primeira vez após a publicação do trabalho seminal do professor DeBakey, em 1975¹. Desde então, a ECA tem sido um dos procedimentos cirúrgicos vasculares mais auditados e investigados. No início da década de 1990, os resultados e as indicações cirúrgicas para a doença carotídea foram bem estabelecidos em pacientes sintomáticos por meio da publicação dos estudos North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (Nascet) e European Carotid Surgery Trial (ECST), em 1991, e em pacientes assintomáticos pelo estudo Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (Acas), em 1994²⁻⁴.

Com o advento da técnica endovascular, a angioplastia-stent de carótida (CAS) tem sido proposta para o tratamento de pacientes com doença carotídea, com algumas supostas vantagens, tais como evitar incisão cervical e anestesia geral, diminuição do tempo de internação e ocorrência de lesão de nervos cranianos. Alguma evidência relacionada ao risco/benefício da CAS tem sido relatada em estudos não-randomizados. Em uma revisão abrangendo mais de 5.000 procedimentos endovasculares, publicada por Coward e cols.⁵ em 2005, identificou-se uma taxa média de acidente vascular cerebral (AVC) e óbito de 4,7%, variando de 2% a 9%. Esses resultados, mais a motivação da indústria, têm estimulado, cada vez mais, o uso amplo da CAS em doentes portadores de doença carotídea; no entanto, é perigoso considerarmos apenas esses resultados, pois alguns estudos apresentam vários vieses. Antes da difusão ampla da CAS, deve-se avaliar, em estudos randomizados, a real eficácia desse tipo de tratamento, em comparação com o tratamento convencional (ECA). Nesse cenário, os defensores da ECA encontram-se, novamente, na condição de aceitar o desafio de manter seus bons resultados, bem como divulgá-los e esclarecer aos leitores sobre o que seria melhor para o paciente. Até o momento, existem oito estudos randomizados comparativos entre a CAS e a ECA, e cinco deles foram interrompidos precocemente pelo risco elevado da CAS ou pela dificuldade em recrutar os pacientes.

Palavras-chave

Endarterectomia das carótidas, contenedores, cérebro-proteção

Correspondência: Márcio Luís Lucas •

Rua Padre Anchieta, 313 – 92110-050 – Canoas, RS - Brasil

E-mail: mlucasvasc@ig.com.br

Artigo recebido em 03/05/07; revisado recebido em 18/07/07; aceito em 18/07/07.

Assim, não existe ainda nenhuma evidência de benefício da CAS sobre a ECA no tratamento da doença carotídea, razão pela qual se impõe uma análise técnica adequada, baseada na evidência e na história do procedimento. O enfoque deste trabalho é analisar os resultados dos estudos randomizados comparativos entre a CAS e a ECA, salientando algumas particularidades de cada estudo (tab. 1).

Estudos comparativos entre CAS e ECA

O estudo Leicester, publicado em 1998 e desenvolvido na Inglaterra, avaliou pacientes sintomáticos com estenose superior a 70%⁶. Foi interrompido precocemente após ter randomizado 23 pacientes. Apenas 17 pacientes foram tratados, sendo 10 submetidos à ECA e 7 à CAS. Não houve nenhum óbito ou acidente vascular cerebral (AVC) no grupo de pacientes tratados com ECA, no entanto 5 pacientes do grupo CAS (45,5%) apresentaram AVC no perioperatório imediato, razão pela qual o estudo foi suspenso⁶. Neste estudo, não foi relatado o grau de experiência de quem executou os procedimentos e não está caracterizada a idade dos pacientes, não havendo condições, portanto, de tirarmos conclusões definitivas. Foi apenas um trabalho de cunho histórico, porém, para o serviço onde foi realizado, serviu de alerta para os maus resultados da técnica endovascular.

O Wallstent, estudo norte-americano patrocinado pela indústria, em que foram randomizados 219 pacientes, foi interrompido por apresentar um alto risco de AVC e óbito nos pacientes tratados com a técnica endovascular (12,1%), contra 4,5% nos pacientes do grupo da ECA. Seus resultados nunca foram publicados, apenas divulgados na forma de resumos em congressos médicos⁷. O bloqueio da publicação do Wallstent é fruto da intervenção de seus próprios patrocinadores.

O Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (Cavatas)⁸ foi o primeiro estudo randomizado comparativo a ser completado que envolveu 22 centros da Europa, Austrália e do Canadá, e sua publicação ocorreu em 2001. Nesse estudo, foram randomizados 504 pacientes: 251 para o grupo CAS e 253 para o grupo ECA. O percentual de AVC e óbito em 30 dias foi de 10,0% no grupo CAS e de 9,9% no grupo da ECA. Os autores desse estudo declararam que os riscos associados com a incisão cervical e o uso da anestesia geral pela ECA poderiam ser fatores favoráveis à indicação da técnica endovascular. Além disso, afirmaram que os números referentes à mortalidade obtidos nesse estudo, quando comparados ao ECST e NASCET, poderiam estar relacionados a uma questão de análise estatística. No entanto, é impressionante que os autores do Cavatas⁸ tenham conseguido, por análise estatística, emparelhar os resultados das duas técnicas, com um artifício que não analisa a real causa da

Tabela 1 – Estudos comparativos e randomizados do tratamento da lesão carotídea pelas técnicas endovascular (CAS) e convencional (ECA)

Estudo	Ano	Multicêntrico	Pacientes (CAS-ECA)	Sintomáticos/ Assintom. (n)	AVC/óbito 30 dias (CAS-ECA)
Leicester	1998	NÃO	7-10	17-0	45%-0%
Wallstent	2001	SIM	107-112	219-0	12,1%-4,5%
Cavatas	2001	SIM	251-253	488-16	10%-9,9%
Lexington I	2001	NÃO	53-51	104-0	0%-1,9%
Lexington II	2004	NÃO	43-42	0-85	0%-0%
Sapphire	2004	SIM	167-167	96-238	4,8%-5,4%
EVA-3S	2006	SIM	265-262	527-0	9,6%-3,9%
Space	2006	SIM	605-595	1.200-0	7,7%-6,5%

mortalidade. Vamos chamar a atenção para o fato de que, no grupo endovascular, todos os 7 óbitos foram decorrente de AVC, o que obviamente está ligado à execução do procedimento. Já no grupo da ECA, dos 4 óbitos, apenas um decorreu de AVC. Os outros três óbitos tiveram como determinantes: embolia pulmonar, aneurisma da aorta abdominal (AAA) roto e insuficiência respiratória aguda secundária a volumoso hematoma cervical. Aceitar esta última causa é aceitar um tipo de “subtratamento”, pois a simples abertura da incisão à beira do leito poderia provavelmente ter evitado a morte do doente com hematoma cervical. O importante é observar que esse trabalho foi publicado no *Lancet*, em 2001, precedido pelos comentários dos professores Spence e Eliasziw que salientaram as causas dos óbitos ocorridos, bem como os resultados insuficientes dos dois grupos (cirúrgico e endovascular) do estudo Cavatas, observando o número elevado de pacientes que necessitariam de tratamento (NNT) pela ECA (21) e pela CAS (24) para prevenir um AVC em três anos, quando comparado a um NNT de 6 obtido pelo estudo Nascet⁹. Esses autores ainda concluíram que: “até o presente momento, a angioplastia carotídea claramente não deveria ser realizada de rotina em pacientes com estenose grave sintomática, e definitivamente não deve ser feita em pacientes com estenose moderada sintomática e qualquer grau de estenose assintomática”. Recentemente, publicaram-se no *Stroke* os resultados referentes à restenose carotídea dos pacientes tratados no estudo Cavatas. Ficou demonstrado que a restenose significativa ($\geq 70\%$) foi significativamente mais comum no grupo endovascular (18,5%) do que no grupo cirúrgico (5,2%)¹⁰.

Os estudos Lexington I e II^{11,12}, para pacientes sintomáticos e assintomáticos, respectivamente, foram publicados em 2001 e 2004. Nenhum evento adverso (AVC ou óbito) ocorreu nos 85 pacientes assintomáticos randomizados no Lexington II, enquanto os índices de AVC/óbito nos 104 pacientes sintomáticos foram nulos no grupo CAS e de 1,9% no grupo ECA, sem haver diferença estatística significativa.

Em 2004, foi publicado o estudo *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (Sapphire), também patrocinado pela indústria, com a proposta de mostrar a não-inferioridade da CAS em relação à ECA, com o uso de um filtro protetor em pacientes considerados de “alto risco” para a cirurgia¹³. Com o objetivo de ter o dispositivo

aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), para efeitos de comercialização, o trabalho foi amplamente divulgado entre os cardiologistas em congressos, tendo havido atraso na sua publicação de aproximadamente dois anos. Além disso, adotou o princípio da não-inferioridade para comparar os resultados com o grupo da ECA. Esse artifício estatístico poderia facilitar a comercialização dos dispositivos pela FDA. Os problemas evidenciados nesse trabalho são inúmeros. Esse grupo de “alto risco” englobava quase 70% de pacientes assintomáticos. No grupo da ECA, o índice de AVC/óbito foi de 6,1%, quase o dobro do índice obtido nos pacientes do estudo *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) que foi de 3,1%¹⁴ e nos pacientes operados pelo sistema Medicare norte-americano (3%)¹⁵, bem como nos grandes centros mundiais, onde os índices de AVC e óbito também ficaram próximos a 3%¹⁶⁻¹⁸, o que não é defensável, pois a intervenção determinou mais óbitos do que a história natural da doença. O conflito de interesses também ficou muito bem definido pela declaração de todos os co-autores do trabalho. O professor Peter Bell¹⁹, da Inglaterra, enfatiza a característica desse estudo e salienta “este estudo deveria ser mostrado para cada acadêmico como um exemplo de como não se fazer um trabalho científico”.

Após a publicação do Sapphire, Mozes e cols.²⁰, da Clínica Mayo, demonstraram índices de AVC e óbito de apenas 1,7% nos pacientes de “alto risco”, conforme os critérios do Sapphire. Não devemos aceitar que o estudo Sapphire seja um balizador da escolha do melhor tratamento para os doentes com estenose carotídea. É importante salientar que, nos pacientes do grupo cirúrgico, 23,4% foram submetidos à angioplastia coronariana e 30,8% à cirurgia de revascularização do miocárdio previamente à ECA, em comparação a 34,8% e 43,4%, respectivamente, do grupo endovascular. Esse tipo de abordagem poderia ser responsável pelos maiores índices de evento cardiológico no grupo da ECA. O evento cardiológico analisado no estudo foi a elevação perioperatória dos níveis séricos de creatinina-quinase (fração MB), no entanto as implicações em longo prazo desse infarto “químico” parecem ser incertas. Na análise muito bem embasada de Naylor e Gollidge²¹, da Inglaterra, com um procedimento de risco cirúrgico de 6% (resultados demonstrados pelo estudo Sapphire), seria necessário o tratamento de 1.000 pacientes

para prevenir apenas 22 AVC em um período de cinco anos, o que obviamente não justificaria sua indicação.

Recentemente, outros dois estudos comparativos foram publicados: o EVA-3S²² e o Space²³, ambos de 2006. O estudo multicêntrico Space envolveu 35 centros da Alemanha, Áustria e Suíça, com 1.200 pacientes (sintomáticos) randomizados, sendo o maior estudo comparativo até o momento. O estudo EVA-3S, patrocinado pelo governo francês, randomizou 527 pacientes sintomáticos. Ambos os estudos usaram margens predefinidas de não-inferioridade, e o Space falhou ao tentar provar a não-inferioridade da CAS em relação à ECA; ou seja, se não provou sua não-inferioridade, está provada a superioridade da ECA. No estudo Space, obtiveram-se os seguintes índices: 6,5% de AVC e óbito no grupo submetido à ECA (acima do aceito para esse tipo de doente) e 7,7% no grupo CAS. Já o estudo EVA-3S, após ser interrompido duas vezes pelo excesso de risco no grupo tratado pela técnica endovascular, concluiu que, em pacientes sintomáticos com lesão carotídea maior ou igual a 60%, as taxas de AVC e óbito foram menores no grupo ECA (3,9%) do que no grupo CAS (9,6%).

Uma revisão sistemática dos registros da Biblioteca Cochrane analisou os resultados dos estudos randomizados e comparativos publicados até outubro de 2004, isto é, antes da publicação do Space e do EVA-3S⁵. A análise englobou 1.269 pacientes, com índices de AVC e óbito de 8,1% para o grupo CAS e de 6,3% para o grupo tratado com ECA. Os autores dessa revisão concluíram que *“há evidência insuficiente para apoiar uma alteração da recomendação da endarterectomia carotídea como tratamento de escolha para uma estenose carotídea apropriada”*. Não se deve esquecer que um dos autores desse trabalho, o Dr. Martin Brown, é um dos organizadores do estudo Cavatas⁸, portanto com conflito de interesse bem

definido. Mesmo assim, esses autores afirmaram que *“a angioplastia com stent apenas deve ser oferecida em estudos em andamento que comparem a angioplastia e a cirurgia”*. Após a publicação do Space e do EVA-3S, provavelmente essas considerações não devem sofrer alterações, pois, se acrescentarmos os dados desses dois estudos à análise da Cochrane, obteremos índices de AVC e óbito de 8,1% no grupo CAS e de 5,9% no grupo ECA, havendo uma diferença nos resultados ($p = 0,02$) (tab. 2).

Apesar desses resultados, ainda existem relutância e ampla discussão sobre assunto, já que alguns autores ainda questionam esses dados, tendo em vista o uso de dispositivos diversos e a experiência diferenciada do intervencionista que executa o procedimento. *Desde os primeiros relatos da CAS, há mais de vinte anos, ainda utiliza-se o argumento de que melhores dispositivos poderiam proporcionar resultados mais satisfatórios*. O estudo Space já é o oitavo trabalho randomizado comparativo e ainda não foi possível demonstrar resultados favoráveis a favor da CAS, e novos estudos comparativos ainda estão sendo executados com o propósito de alcançar os resultados “esperados”.

Conclusão

Com base nos resultados desses estudos e na certeza de oferecer o melhor para os doentes com doença carotídea, acreditamos que não há indicação ampla da CAS em pacientes com lesão carotídea aterosclerótica, como vêm postulando alguns intervencionistas vasculares; pelo contrário, consideramos que tal procedimento poderia ter um papel complementar em algumas poucas situações, como pescoço hostil por radioterapia prévia ou restenose por lesão aterosclerótica recorrente, bem como nos casos de lesão carotídea alta. Concluímos, portanto, que a ECA é a melhor alternativa para o tratamento de pacientes com lesão carotídea aterosclerótica.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Tabela 2 – Resultados dos estudos comparativos entre CAS e ECA para pacientes com lesão carotídea

Estudo (Ano)	Pacientes (CAS-ECA)	AVC-óbito CAS-ECA
Cochrane (2005)	632-637	51-40
EVA-3S (2006)	265-262	25-10
Space (2006)	605-595	46-38
TOTAL	1502-1494	122-88
		(8,1% vs. 5,9%) $p = 0,02^*$

*qui-quadrado ($p < 0,05$).

Referências

- DeBaKey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen-year follow-up. JAMA. 1975; 233 (10):1083-5.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. N Engl J Med. 1991; 325: 445-53.
- MRC European Carotid Surgery Trial: interim results of symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1991; 337: 1235-41.
- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. JAMA. 1995;

- 273 (18): 1421-8.
5. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*. 2005; 36: 905-11.
 6. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ, Pye IF, Smith J, Lennard N, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg*. 1998; 28: 326-34.
 7. Alberts MJ. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. [oral abstract]. *Stroke*. 2001; 32: 325-d.
 8. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet*. 2001; 357: 1729-37.
 9. Spence D, Eliasziw M. Endarterectomy or angioplasty for treatment of carotid stenosis? *Lancet*. 2001; 357: 1722-3.
 10. McCabe DJH, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM, on behalf of the CAVATAS Investigators. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke*. 2005; 36: 281-6.
 11. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1589-95.
 12. Brooks WH, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery*. 2004; 54: 318-25.
 13. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, SAPHIRE investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1493-501.
 14. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurologic symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 1491-502.
 15. Hsia DC, Moscoe LM, Krushat WM. Epidemiology of carotid endarterectomy among medicare beneficiaries: 1985-1996 Update. *Stroke*; 29 (2): 346-50.
 16. Riles TS. Surgical management of internal carotid artery stenosis: preventing complications. *Can J Surg*. 1994; 37 (2):124-7.
 17. Sundt TM Jr, Ebersoldt M, Sharbrough FW, Piepgras DG, Marsh WR, Messick JM Jr. The risk-benefit ratio of intraoperative shunting during carotid endarterectomy: relevancy to operative and postoperative results and complications. *Ann Surg*. 1986; 203 (2):196-204.
 18. Hertzner NR, O'Hara PJ, Mascha EJ, Krajewski LP, Sullivan TM, Beven EG. Early outcome assessment for 2228 consecutive carotid endarterectomy procedures: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1995. *J Vasc Surg*. 1997; 26 (1): 1-10.
 19. Bell PR. Limitations to the value of the SAPHIRE trial. *Acta Chir Belg*. 2006; 106: 141-3.
 20. Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR, Bower TC. Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk patients: implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2004; 39: 958-65.
 21. Naylor AR, Golledge J. High risk plaque, high risk patient or high risk procedure? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 32 (5): 557-60.
 22. Mas JL, Chattelier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006; 355 (16): 1660-71.
 23. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 days results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006; 368: 1239-47.