



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Acidente Vascular Cerebral Isquémico e Estenose Intracraniana

Joana Catarina Garcia Azevedo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Covilhã, maio de 2013



## Agradecimentos

O meu agradecimento ao Professor Doutor Francisco Alvarez pela disponibilidade e ajuda.

Á Faculdade de Ciências da Saúde e ao Centro Hospitalar Cova da Beira por permitirem que esta dissertação fosse possível.

Aos meus pais, a quem devo tudo, o maior Obrigada. Agradeço também ao meu irmão, que mesmo sem saber, é um alento. Por fim, uma palavra de agradecimento aos meus amigos pela paciência em toda esta fase.



## Resumo

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) constitui uma importante causa de morbidade e mortalidade a nível global. Uma das suas etiologias é a estenose das artérias intracranianas. Este assunto ganha cada vez mais importância e tem vindo a despertar interesse, devido à alta prevalência dos seus fatores de risco e à sua alta taxa de recorrência, mesmo quando tratada.

A epidemiologia da Estenose Intracraniana varia com a população estudada, sendo mais comum em hispânicos, negros e asiáticos. Nos dias de hoje é uma causa também a ter em conta nos caucasianos, onde é responsável por cerca de 10% dos AVCs isquémicos.

O diagnóstico desta patologia é cada vez mais acessível com o advento de técnicas não invasivas como o Doppler Transcraniano, e a Angiografia por Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética.

Por outro lado, existem lacunas no conhecimento da estenose das artérias intracranianas no que concerne à sua fisiopatologia e história natural. Acredita-se que esta seja fruto de um mecanismo próprio de aterogénese em íntima ligação com a inflamação, angiogénese e criação de circulação colateral. Cada vez mais se aposta em biomarcadores e fatores genéticos como determinantes prognósticos.

A abordagem terapêutica destes doentes não é clara. Existem poucos estudos randomizados e não foi estabelecido um protocolo padrão para o seguimento e tratamento desta patologia. A terapêutica de primeira linha é farmacológica associada a gestão intensiva de fatores de risco, sendo que técnicas endovasculares (angioplastia e stenting) estão reservadas para casos de refratariedade e realizada em centros especializados.

Cerca de 8% dos doentes internados na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira, têm estenose de artérias intracranianas, sendo esta sintomática em 48% destes doentes. Quanto à prevalência de fatores de risco, esta é sobreponível ao de outras séries. Os principais são Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus tipo2, Dislipidémia e Tabagismo. Muitas vezes existem co-morbilidades associadas como Fibrilhação Auricular ou Estenose Carotídea que confundem o diagnóstico etiológico do AVC.

## Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral, Estenose Intracraniana, Doença Aterosclerótica Intracraniana, Epidemiologia, Abordagem.



## Abstract

Stroke is a major cause of mortality and incapacity worldwide. One of its causes is the intracranial arterial stenosis. This subject has gained focus, because of its associated risk factors and the high recurrence rates even when under treatment.

The prevalence of intracranial stenosis is influenced by race and it varies according to the population under study. It is more common in Hispanics, Afro-americans and Asians. In Caucasians is responsible for 10% of the ischemic strokes.

The screening and diagnose of intracranial stenosis is available with non-invasive techniques like Transcranial Doppler and CT and MR angiography.

There are many lacks in the knowledge of the intracranial arterial stenosis, especially in its pathophysiology and natural history. It is accepted that the development of stenosis in intracranial vessels has a unique mechanism evolving atherogenesis, inflammation, angiogenesis and collateral circulation. Biomarkers and genetic factors are been studied and gained importance in the prognosis of this disease.

The management of these patients hasn't been completely elucidated. There are few randomized studies and there is no standard protocols for the treatment and prevention of intracranial stenosis. The current approach is aggressive medical therapy which combines antithrombotic therapy with intensive management of risk factors. Endovascular techniques (angioplasty and stenting) are used in patients with no response to medical treatment and is performed only in high-volume centers.

In Centro Hospitalar Cova da Beira, 8% of the patients admitted in the Unidade de AVC have intracranial stenosis, which is symptomatic in 48% of the cases. The prevalence of risk factors is the same observed in another series with more patients. The main risk factors are High Blood Pressure, Diabetes Mellitus type 2, Hypercholesterolemia and Smoking. In many cases, intracranial stenosis coexists with diseases like Artrial Fibrillation or Carotid Stenosis and the stroke mechanism cannot be determined.

## Keywords

Stroke, intracranial stenosis, intracranial atherosclerotic disease, epidemiology, management.



# Índice

Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Tabelas.....	xvi
Lista de Acrónimos.....	xviii
1. Introdução .....	1
1.1. Objetivos .....	2
2. Material e Métodos .....	2
2.1. Pesquisa Bibliográfica .....	2
2.2. Estudo de Casos .....	2
3. A Estenose Intracraniana .....	3
3.1. Epidemiologia e Contextualização .....	3
3.2. História Natural da Doença .....	4
3.3. Fatores de Risco .....	5
3.4. Fatores Genéticos e Biomarcadores .....	6
3.5. Fisiopatologia .....	7
3.5.1. Angiogénese e circulação colateral na Estenose Intracraniana.....	9
3.6. Métodos de Diagnóstico .....	10
3.7. Tratamento.....	13
3.7.1. Abordagem farmacológica da Estenose Intracraniana .....	14
3.7.2. Abordagem cirúrgica da Estenose Intracraniana .....	15
4. Estudo de casos .....	19
4.1. Descrição da população .....	19

4.2. Análise dos casos .....	19
5. Conclusão e Perspetivas futuras .....	23
6. Bibliografia.....	24



## Lista de Figuras

Figura 1. Estenose Intracraniana: artigos publicados desde 1985 até 2010. ....	3
Figura 2. Estenose da Artéria Basilar: diferentes técnicas de diagnóstico.. ....	11
Figura 3. Angio-RM e respectivos padrões de fluxo obtidos por Doppler Transcraniano.....	12



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Fatores de risco para Estenose Intracraniana. ....	7
Tabela 2. Comparação entre os diferentes métodos de diagnóstico para Estenose Intracraniana. ....	13
Tabela 3. Doentes com AVC isquêmico e Estenose Intracraniana Sintomática. ....	20
Tabela 4. Doentes com AVC isquêmico e Estenose Intracraniana Assintomática. ....	21



## Lista de Acrónimos

ACM	Artéria Cerebral Média
AIT	Acidente Transitório Isquémico
Angio-TC	Angiografia por Tomografia Computorizada
Angio-RM	Angiografia por Ressonância Magnética
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BMS	<i>Bare metal stent</i>
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DES	<i>Drug eluting stent</i>
EC-IC	Extracraniano-Intracraniano
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
PTA	Angioplastia Transluminal Percutânea
SAMMPRIS	<i>Stenting versus Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stenosis</i>
SES	<i>Self-expanding stent</i>
TAC-CE	Tomografia Axial Computorizada Crânio-encefálica
UAVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral
VM	Velocidade Média
VISSIT	<i>Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy</i>
WASID	<i>Warfarin versus Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis</i>



# 1. Introdução

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) constitui uma importante causa de mortalidade e morbidade nos países desenvolvidos. A sua incidência tem vindo a diminuir devido a um melhor controlo dos fatores de risco mas os números absolutos continuam elevados, devido ao aumento da população idosa. (1)

O AVC é a segunda causa de morte mais frequente no mundo (2) e a causa mais importante de incapacidade a longo prazo na Europa e Estados Unidos da América. (3, 4)

Em Portugal, o AVC constituiu a principal causa de morte e um importante fator de anos de vida potencialmente perdidos, principalmente nas mulheres. (5)

O AVC de natureza isquémica, é responsável por 80% dos casos, sendo muito mais frequente que o AVC hemorrágico, que constitui os restantes 20%. (6)

O AVC isquémico resulta da redução focal do fluxo sanguíneo, o que leva a uma diminuição do aporte de oxigénio e nutrientes necessários ao normal funcionamento das células, causando danos no tecido nervoso. De acordo com a sua etiologia, o AVC isquémico pode ser dividido em, lacunar, onde se verifica obstrução de pequenos vasos profundos; cardioembólico, isto é, provocado por êmbolo de origem cardíaca; aterosclerótico de grandes vasos, onde se inclui patologia de vasos intra e extracranianos; criptogénico ou de causa indeterminada e ainda de causa rara mas conhecida, onde se incluem, dissecções, vasculites não ateroscleróticas, estados de hipercoagulabilidade ou doenças hematológicas. (7, 8)

A estenose intracraniana é provavelmente a causa mais comum de AVC isquémico (9) e constitui um fator de risco independente para a recorrência do AVC, mesmo quando tratada agressivamente (10). Por outro lado, as lesões estenóticas, que podem ser silenciosas durante anos, assumem grande importância no campo da prevenção do AVC. (11, 12)

A estenose dos vasos intracranianos constitui a fase mais tardia da doença aterosclerótica que os afeta. Consiste na diminuição do diâmetro dos grandes vasos intracranianos devido à protusão de placas de ateroma no seu lúmen. (13) Os seus mecanismos patofisiológicos no desenvolvimento de isquémia cerebral, incluem hipoperfusão, trombose in situ, embolismo artéria-artéria, oclusão de vasos perfurantes por placa de ateroma ou uma combinação destes. Condições como dislipidémia, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensão arterial e tabagismo co-existem muitas vezes em associação com esta patologia. Sabe-se hoje, que estes constituem fatores de risco importantes para o desenvolvimento de aterosclerose e, por consequência, estão implicados no desenvolvimento de estenose dos vasos intracranianos. (12)

Com uma elevada taxa de recorrência e mortalidade associada á terapêutica intensiva e com técnicas endovasculares provadas ineficazes, a abordagem terapêutica da estenose intracraniana deve ser revista e novas estratégias devem ser desenvolvidas. (12) Apesar dos avanços, existem ainda lacunas no conhecimento da estenose das artérias intracranianas que não deverão ser ignoradas, dado o impacto desta patologia em termos de saúde pública. A sua etiologia, a sua relação com outros eventos cardiovasculares e a abordagem terapêutica ideal são ainda campos a ser explorados. (9)

## 1.1. Objetivos

- Elaborar uma revisão bibliográfica sobre a epidemiologia, fisiopatologia, história natural, diagnóstico e abordagem terapêutica da Estenose Intracraniana.
- Identificar e delinear um perfil clínico dos doentes com AVC isquémico associado a estenose de artérias intracranianas.

## 2. Material e Métodos

### 2.1. Pesquisa Bibliográfica

Foi realizada uma pesquisa eletrónica na base de dados Medline/Pubmed, Medscape e UpToDate, limitada á língua inglesa e portuguesa, dos seguintes termos: *stroke, intracranial stenosis, intracranial atherosclerotic disease, epidemiology, management*. Não houve restrição de datas na pesquisa. Sempre que uma referência foi considerada relevante, procedeu-se à consulta do artigo original.

### 2.2. Estudo de Casos

Estudo retrospectivo dos doentes que deram entrada na Unidade de AVC (UAVC) do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) com diagnóstico de AVC isquémico e Estenose Intracraniana. Este estudo abrange todos os doentes internados na UAVC durante o ano civil de 2011, com AVC confirmado por Tomografia Axial Computorizada Crânio-encefálica (TAC-CE) e Estenose Intracraniana diagnosticada por Doppler Transcraniano, Angiografia por Tomografia Computorizada (angio-TC) ou Angiografia por Ressonância Magnética (angio-RM).

A recolha de informação foi efetuada através da consulta dos processos clínicos dos doentes internados na UAVC do CHCB com o diagnóstico de AVC, que constam do Programa Informático hospitalar, *Sistema de Apoio ao Médico (SAM)*. Excluíram-se todos os doentes sem

diagnóstico confirmado de AVC Isquémico ou Acidente Isquémico Transitório (AIT) e com Doppler Transcraniano, angio-TC ou angio-RM sem critérios de Estenose.

O tratamento estatístico consistiu na elaboração de uma base de dados, seguida de análise dos mesmos através do programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 19 e *Microsoft Office Excel 2007*. Realizou-se um estudo estatístico descritivo, com médias e desvio-padrão para dados quantitativos e percentagens de frequência para dados qualitativos.

## 3. A Estenose Intracraniana

### 3.1. Epidemiologia e Contextualização

A estenose intracraniana surge como uma importante causa de isquemia, sendo provavelmente a causa mais comum de AVC.

Este é um tema menos estudado em comparação com a patologia carotídea extracraniana, mais acessível. No final dos anos 50 e 60 surgem alguns estudos baseados em autópsias ao cérebro e mais tarde, na década de 80, surgem então os primeiros estudos baseados em angiografia convencional e o *International Extracranial-Intracranial Bypass Trial* de 1985. Atualmente, com o advento de novas técnicas de diagnóstico não invasivas, principalmente do Doppler Transcraniano, o estudo sistemático dos vasos intracranianos foi facilitado e os estudos foram surgindo em maior número. (9)

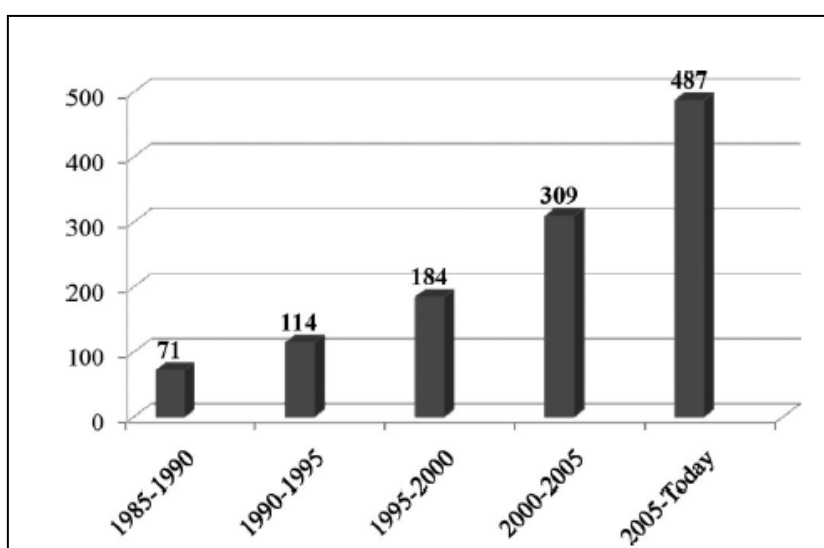


Figura 1. Estenose Intracraniana: artigos publicados desde 1985 até 2010. As barras representam o número de artigos publicados de 1985 até 2010, por períodos de 5 anos. Termos pesquisados na Medline: *intracranial stenosis*. Limites: Inglês.

A sua prevalência varia de acordo com os vários grupos étnicos, sendo mais comum em, afro-americanos, hispânicos e asiáticos. (14) É responsável por 30% a 50% dos eventos isquêmicos em asiáticos (15) e por 8-10% dos AVCs isquêmicos em caucasianos (16, 17), sendo que hispânicos e afro-americanos têm um risco 5 a 6 vezes superior de AVC por estenose intracraniana que os caucasianos. (8)

A estenose intracraniana é mais comum em homens geralmente de idades mais jovens, no entanto, o risco de AVC e morte em mulheres com esta patologia é elevado, podendo ir até 29%. (18-20)

A prevalência de estenose intracraniana assintomática é ainda pouco conhecida. A maioria dos estudos para determinar a sua prevalência e fatores de risco foram realizados em países asiáticos. O estudo ASIA relatou uma prevalência de 8,6% numa população de raça caucasiana, dos quais 3,3% constituem pacientes de alto risco vascular. (11) A prevalência de estenose assintomática concomitante em doentes com estenose intracraniana sintomática é alta, no entanto, estas apresentam um baixo risco de AVC. (21)

### **3.2. História Natural da Doença**

A história natural da estenose intracraniana é principalmente conhecida através de estudos desenhados para medir o efeito de uma ou outra abordagem terapêutica. Como tal, a história natural desta doença sem tratamento é pouco conhecida e possivelmente mais prejudicial do que se julga. (22)

Para além de uma importante causa, a estenose das artérias intracranianas constitui um fator de risco independente para a recorrência do AVC que pode ir até 15% por ano, quando tratada com aspirina (19) ou até 12,2% por ano, com tratamento médico intensivo e gestão de fatores de risco. (10) Existe uma clara associação entre o grau de estenose e a recorrência do AVC, sendo que um maior grau de estenose e um maior número de vasos afetados pioram o prognóstico. (23) No entanto, estudos sugerem que até estenoses inferiores a 50% podem ser associadas com eventos isquêmicos significativos. (24)

Assim, os principais fatores de risco para repetição de AVC isquêmico num vaso estenótico são: estenose grave (70% a 99%), sintomas recentes, doença vertebrobasilar e a presença de um evento isquêmico mesmo com terapêutica antitrombótica, sendo que os dois primeiros apresentam o maior risco. (20) A maioria dos AVCs de repetição em doentes com estenose intracraniana ocorrem no mesmo território da lesão estenótica, são geralmente do tipo não-lacunar e tendem a ser severos - 44% são incapacitantes. A principal causa de um AVC fora deste território é uma estenose previamente assintomática, ainda que com baixo risco. (25)

A proporção de vasos mais afetados varia nas diferentes séries. Segundo o estudo GESICA existe uma distribuição quase equitativa dos vasos afetados. Nesta série de 102 doentes, cerca de metade dos doentes apresentavam doença vertebrobasilar e a restante metade manifestava estenoses na circulação anterior. (26) Em 2011, uma série europeia relata que a maioria das estenoses intracranianas (67%) se situou na circulação posterior. (17) No entanto, a maioria dos estudos aponta como vaso mais afetado a Artéria Cerebral Média (ACM), seguido da Artéria Carótida Interna. Mazighi *et al*, considerando estenoses acima de 30% descreve que o vaso mais afetado pela doença ateroestenótica é a ACM em 18,3% dos casos, seguida da Carótida Interna em 16,3%, Basilar em 15,9% e a Vertebral em 7,6%. (24)

Parecem existir diferenças na morbidade e mortalidade da doença de acordo com a sua localização. A estenose da carótida interna geralmente ocorre no contexto de doença vascular generalizada, no entanto, estudos sugerem que a estenose na região terminal (e portanto, intracraniana) deste vaso é associada com pior prognóstico, requerendo intervenção numa quantidade significativa de casos. A estenose específica da ACM e seus ramos confere uma menor taxa de morbidade e mortalidade que os outros vasos e parece responder a terapêutica médica. Em contrapartida, o sistema vertebrobasilar apresenta a mais alta taxa de AVC, sendo que apresenta também mais altas taxas de complicação pós-angioplastia e stenting. Em relação à circulação posterior esta apresenta mau prognóstico, com alta taxa de recorrência de AVC, principalmente quando atinge a artéria basilar. (27)

### 3.3. Fatores de Risco

Os fatores de risco para estenose intracraniana podem ser divididos em não-modificáveis, modificáveis e fatores de risco não estabelecidos. (tabela 1.) De acordo com os vários estudos de prevalência e fatores de risco, a idade, raça, hipertensão e diabetes são as condições mais consistentemente associadas à doença. (28)

A estenose intracraniana é mais comum em hispânicos e afro-americanos do que em caucasianos. Segundo o Northern Manhattan Stroke Study, o AVC isquêmico devido a estenose intracraniana é o subtipo de AVC em que as diferenças raciais são mais influentes. Hispânicos e afro-americanos têm um risco 5 a 6 vezes superior de AVC por estenose intracraniana que os caucasianos. (8) Estas disparidades devem-se provavelmente a polimorfismos genéticos e a diferenças no estilo de vida e controlo de fatores de risco associados. A maior prevalência de estenose intracraniana ocorre em populações negras e hispânicas onde a diabetes e hipercolesterolemia são também mais prevalentes. (14)

A dislipidemia para além de fator de risco tem também uma forte associação com a severidade da estenose. (29) A estenose intracraniana tem sido associada a uma elevação não

só do nível de colesterol total mas também dos seus diferentes componentes. O nível de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) é um importante fator de risco para aterogênese e um nível elevado de lipoproteína a e Diabetes Mellitus são marcadores independentes da extensão da lesão intracraniana. (30)

O risco de estenose intracraniana aumenta com a idade, sendo que esta tem uma relação sinérgica com outros fatores de risco (28). A estenose intracraniana é mais comum no sexo masculino, no entanto, o risco de recorrência do AVC é mais elevado no sexo feminino. (18, 20)

A hipertensão é um fator de risco independente (28), sendo que uma tensão arterial elevada está associada a um aumento do risco de AVC isquêmico no território do vaso estenosado. (31)

A Síndrome Metabólica, condição que abrange um conjunto de fatores de risco vascular e metabólicos aliados a resistência à insulina, foi associada a estenose intracraniana (28). No estudo WASID, cerca de metade dos doentes apresentavam síndrome metabólica e alto risco de eventos vasculares major. (32) Dados do Northern Manhattan Study demonstraram alta prevalência desta síndrome em doentes com estenose intracraniana em comparação com doentes com AVC por outros mecanismos. (33) Um ratio apoB/apoA1 elevado é observado em doentes com síndrome metabólica sendo também considerado como um possível biomarcador para doença aterosclerótica intracraniana, o que reforça a relação entre as duas patologias.(34)

Um estudo recente concluiu que existem diferenças na distribuição de fatores de risco para AVC isquêmico entre fumadores e não-fumadores, sendo que o fumo do tabaco parece estar mais associado com doença aterosclerótica intracraniana. (35)

A anemia falciforme é um fator de risco bem documentado e que deve ser controlado. Outros potenciais fatores de risco que necessitam de estudos mais aprofundados incluem meningite, radioterapia, doença de Alzheimer, história familiar e presença de placas aórticas. (28)

### **3.4. Fatores Genéticos e Biomarcadores**

Os fatores de risco tradicionais não conseguem, por si só, explicar as diferenças inter e intra-étnicas desta patologia. (36)

Vários fatores genéticos têm sido identificados como promotores de aterosclerose prematura no geral, e no sistema vascular intracraniano, em particular. Estes incluem o polimorfismo da enzima conversora da angiotensina e polimorfismo do gene ómega-1 glutathiona S-transferase.

Estes atuam via vários mecanismos tais como, lesão endotelial, proliferação de células de músculo liso e comprometimento da angiogênese. (28)

Outros marcadores como metaloproteínas da matriz, homocisteína, citocinas inflamatórias, adipocinas e a síndrome metabólica têm sido implicados no desenvolvimento e progressão da aterosclerose. (36) Estudos mostram que o níveis elevados de proteína C reativa e endostatina anti-angiogénica estão relacionados com a progressão e recorrência da aterosclerose intracraniana e como já foi referido, elevada concentração de lipoproteína a e diabetes mellitus estão presentes em doentes com maior número de estenoses concomitantes. (37)

Tabela 1. Fatores de risco para Estenose Intracraniana.

Não Modificáveis	Modificáveis
<b>Demográficos</b>	Hipertensão
Idade	Dislipidémia
Sexo masculino	Diabetes Mellitus
Raça	Síndrome Metabólica
	Anemia Falciforme
	Tabagismo
<b>Genéticos</b>	<b>Menos documentados</b>
Polimorfismo da enzima conversora da angiotensina	Placas aórticas
Polimorfismo do gene ómega-1 glutathione S-transferase.	Radioterapia
	Doença de Alzheimer
<b>Biomarcadores</b>	Radioterapia
	Meningite

### 3.5. Fisiopatologia

A estenose dos vasos intracranianos é uma manifestação tardia da doença aterosclerótica que os afeta. Consiste na diminuição do diâmetro dos grandes vasos intracranianos devido à protusão de placas de ateroma no seu lúmen. (13)

A aterosclerose das artérias intracranianas é uma entidade cuja etiologia e patofisiologia não são completamente conhecidas. É considerada um processo multifatorial para o qual contribuem lesão endotelial e deposição de lípidos, que em conjunto com a inflamação levam à gênese, desenvolvimento e instabilidade de uma placa aterosclerótica. (12) Pouco se sabe sobre a composição destas lesões. Acredita-se que existe um processo fisiopatológico

específico para este fenômeno e que a aterosclerose intracraniana possa resultar de um mecanismo diferente do da observada noutros locais. (9) Por outro lado, parecem existir diferenças inter e intra-territoriais no processo aterosclerótico, mesmo dentro da circulação intracraniana. Cada território vascular estará associado com diferentes fatores de risco e padrões demográficos, sugerindo que poderá haver desigualdades nos mecanismos subjacentes à estenose das várias artérias. A explicação para tal associação é ainda desconhecida, admitindo-se ser influenciada por variáveis como origem embriológica, condições sistêmicas, genética e fatores hemodinâmicos e estruturais do próprio vaso. No entanto, mais estudos serão necessários para clarificar esta questão. (29, 37)

Entretanto, sabe-se que a lipoproteína a, uma lipoproteína similar ao LDL, tem propriedades aterogênicas pois promove a deposição de colesterol na parede dos vasos e inibe a fibrinólise endotelial. A diabetes mellitus tipo 2, um fator de risco independente para a estenose intracraniana, parece possuir uma ação sinérgica com esta lipoproteína no desenvolvimento de aterosclerose intracraniana em doentes com os dois fatores de risco. A hipertensão e o fumo do tabaco causam dano direto nos vasos ao produzirem disfunção endotelial. Este processo causa distúrbios no fluxo laminar e *stress* por cisalhamento (*shear stress*). Por sua vez, estes distúrbios de fluxo vão causar mais lesão endotelial e danos na parede gerando-se um ciclo vicioso que em conjunto com os fatores de risco já mencionados irão resultar na progressão da aterosclerose. Para além de fenômenos hemodinâmicos a lesão do endotélio promove uma série de eventos inflamatórios locais. De acordo com a teoria inflamatória da aterosclerose, a lesão do endotélio gera adesão de monócitos e linfócitos à sua superfície. Estes migram através da parede vascular e vão agregar-se no tecido subendotelial. Entretanto, macrófagos chamados ao local transformam-se em células espumosas, enquanto outros são ativados, libertando citocinas e fatores de crescimento. Todas estas condições levam à proliferação de células do músculo liso e à formação da placa fibrosa. (12)

A inflamação desempenha assim um importante papel em todos os estágios da aterogênese, desde a lesão inicial à progressão da placa e à sua destabilização. (37) A influência pro-aterogênica da inflamação pode ser medida pelo aumento da velocidade de sedimentação e da Proteína C reativa de alta sensibilidade, um marcador inflamatório, associado com eventos isquêmicos recorrentes no território do vaso estenosado. (17)

A patofisiologia do AVC isquêmico secundário a estenose intracraniana envolve múltiplos mecanismos. Por outro lado, é aceite que a morfologia da placa aterosclerótica determina a sua vulnerabilidade. A chamada “placa instável”, rica em lípidos, células inflamatórias e uma fina capa fibrosa, pode causar eventos isquêmicos como resultado da sua destabilização e complicação e não apenas por um mecanismo hemodinâmico de redução do lúmen. (37) A hemorragia intraplaca como mecanismo causativo de isquémia é exemplo disso. (38, 39)

Os principais mecanismos patofisiológicos no desenvolvimento de isquemia cerebral por estenose intracraniana, incluem hipoperfusão, trombose *in situ*, embolismo artéria-artéria, oclusão de vasos perfurantes por placa de atheroma ou uma combinação destes. (12) A contribuição de cada um destes mecanismos não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que todos são potencialmente importantes e normalmente coexistem. A trombose *in situ* envolve um processo de trombose local que resulta na oclusão parcial ou completa do local da estenose. O embolismo artéria-artéria ocorre quando material da placa se solta sendo embolizado para locais distantes, acumulando-se em zonas de menor calibre. A redução do fluxo sanguíneo - hipoperfusão - por si só pode causar isquemia, principalmente em estados de hipotensão. Por outro lado, uma estenose de alto grau pode também aumentar o risco de embolismo, quer por promover a formação de trombos devido a estase, quer por não permitir o *washout* de trombos e êmbolos já formados. Finalmente, a doença aterosclerótica em si pode ocluir o *ostium* de pequenos vasos perfurantes. (40)

Um estudo prospectivo de 2012, onde foram incluídos 1000 doentes, concluiu que a estenose intracraniana anterior está mais associada com embolismo artéria-artéria e menos associada a oclusão de vasos perfurantes que a circulação posterior. (41)

### 3.5.1. Angiogénese e circulação colateral na Estenose Intracraniana

A angiogénese é um processo complexo despoletado por hipoxia, que consiste na criação de novos vasos a partir de estruturas vasculares pré-existentes. Envolve um balanço delicado entre fatores pró e anti-angiogénicos que desempenham um papel importante consoante os diferentes estágios de isquemia, no mecanismo de instabilidade da placa, bem como da formação de circulação colateral. (12) O processo de angiogénese é importante na estenose intracraniana por duas razões. Em primeiro lugar porque ao existirem vários locais estenosados, isto pode resultar num estado de hipoperfusão crónica do cérebro, que em resposta, aumenta o seu potencial angiogénico. Em segundo, como já foi referido, porque os fatores de crescimento angiogénicos estão envolvidos no processo de desenvolvimento da placa aterosclerótica. (37)

Os marcadores angiogénicos adquirem assim um potencial prognóstico. Sabe-se que um estado pró-angiogénico é associado a défice neurológico de curto e médio prazo enquanto um estado anti-angiogénico, com altos níveis de endostatina, está relacionado com défices mantidos a longo prazo. (36) O mecanismo pelo qual um estado pró-angiogénico tem efeitos benéficos ainda não é claro. Em teoria: o aumento de fatores angiogénicos induzido por hipoxia facilita a criação de canais colaterais que melhoram a perfusão da área de penumbra e os novos vasos formados facilitam a migração de células inflamatórias que mais facilmente destroem o tecido necrosado. O papel na destabilização da placa é menos conhecido. (12)

A circulação colateral é definida como a rede suplementar de vasos que permitem o fluxo sanguíneo quando o conduto principal falha. Através da análise da população WASID, foi demonstrado que quando o grau de estenose é severo ( $\geq 70\%$ ) os colaterais têm grande importância na prevenção do AVC. Uma rede escassa de colaterais ou mesmo a ausência destes vasos aumenta o risco de AVC no território vascular afetado, em 6 vezes. (42)

### 3.6. Métodos de Diagnóstico

A angiografia convencional é considerada o *gold standard* em imagem neurovascular, permitindo uma excelente visualização da anatomia do vaso, da sua localização, extensão e grau de estenose, bem como da existência de circulação colateral. No entanto, apresenta muitos riscos associados ao seu procedimento e como tal não é usada como técnica de triagem. (43) Atualmente, têm-se desenvolvidos novos métodos de imagem aplicados à doença cerebrovascular que progressivamente foram substituindo o papel da angiografia convencional de subtração digital. Estas modalidades incluem técnicas não invasivas como o Doppler Transcraniano, a angio-TC e a angio-RM, que permitem o diagnóstico de estenose quando aplicadas isoladamente ou em conjunto. (44)

O Doppler Transcraniano é uma técnica que correlaciona padrões de fluxo sanguíneo e mudanças de velocidade com o diâmetro arterial. (43) Permite uma determinação em tempo real da velocidade e espectro de onda do fluxo sanguíneo das artérias intracranianas basais e é considerado um método fiável na deteção de estenose. Os exames de rotina usam uma sonda de baixa frequência, geralmente 2MHz, que é colocada sobre a janela acústica transtemporal (porção fina e plana do osso temporal) de modo a estudar a ACM, Cerebral Anterior, Cerebral Posterior e Comunicantes Anterior e Posterior e sobre a janela transforaminal que permite estudar a Artéria Vertebral e a Basilar. (45) No entanto em pacientes com má janela acústica, o exame não é passível de ser realizado. (46)

De acordo com os critérios SONIA, os valores limite para uma estenose igual ou superior a 50% são velocidade média (VM)  $>100$  cm/s na ACM e  $>80$  cm/s na Vertebral e Basilar. Os critérios SAMMPRIS para estenose igual ou superior a 70%, definem valores de VM $>120$  cm/s e VM $>110$  cm/s para a ACM e Vertebral/Basilar, respetivamente (47). Limiares mais elevados, isto é VM acima de 200cm/s podem ser usados para identificar estenoses de alto grau, superiores a 80%. (45)

O Doppler Transcraniano constitui assim uma alternativa segura a métodos de diagnóstico mais invasivos, sendo útil na exclusão de estenose significativa. (43)

A angio-TC é um método minimamente invasivo que permite a obtenção de imagens durante a administração intravenosa de um produto de contraste. Na patologia estenótica possibilita uma boa definição da morfologia e calibre dos vasos e a quantificação do grau de estenose. (44) Permite uma melhor visualização anatômica que a angio-RM e é uma técnica disponível na maioria dos hospitais na Europa. Em comparação com a Angiografia de Subtração Digital, demonstrou ser efetiva na detecção de estenose intracraniana, com uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 99%, sendo uma boa alternativa a esta técnica invasiva. Para além disso permite identificar a presença de lesões calcificadas. (17) Apresenta como desvantagens a administração de contraste iodado e o uso de radiação ionizante. (44)

A angio-RM oferece-nos informação adicional sobre os vasos e o parênquima cerebral no entanto tem tendência a superestimar o grau de estenose (46). A angio-RM com contraste endovenoso é indicada no estudo de doença intravascular pela sua excelente resolução temporal. A sua sensibilidade e especificidade permitem o diagnóstico diferencial entre oclusão, pré-occlusão e fluxo lento. As suas desvantagens prendem-se com complicações minor devido à utilização de contraste. A aplicação de angio-RM TOF (*time of flight*) à árvore intracraniana utiliza habitualmente técnicas 3D que possuem melhor resolução que as técnicas 2D aplicadas à circulação extracraniana. (44)

A escolha da modalidade diagnóstica deve ter em conta a sua disponibilidade, custos, vantagens e desvantagens, sendo que a concordância de dois exames diagnósticos não invasivos excluem a necessidade de uma angiografia confirmatória. (43)



Figura 2. Estenose da Artéria Basilar: diferentes técnicas de diagnóstico. A: Angio-TC com contraste. B: Angiografia de Subtração Digital.

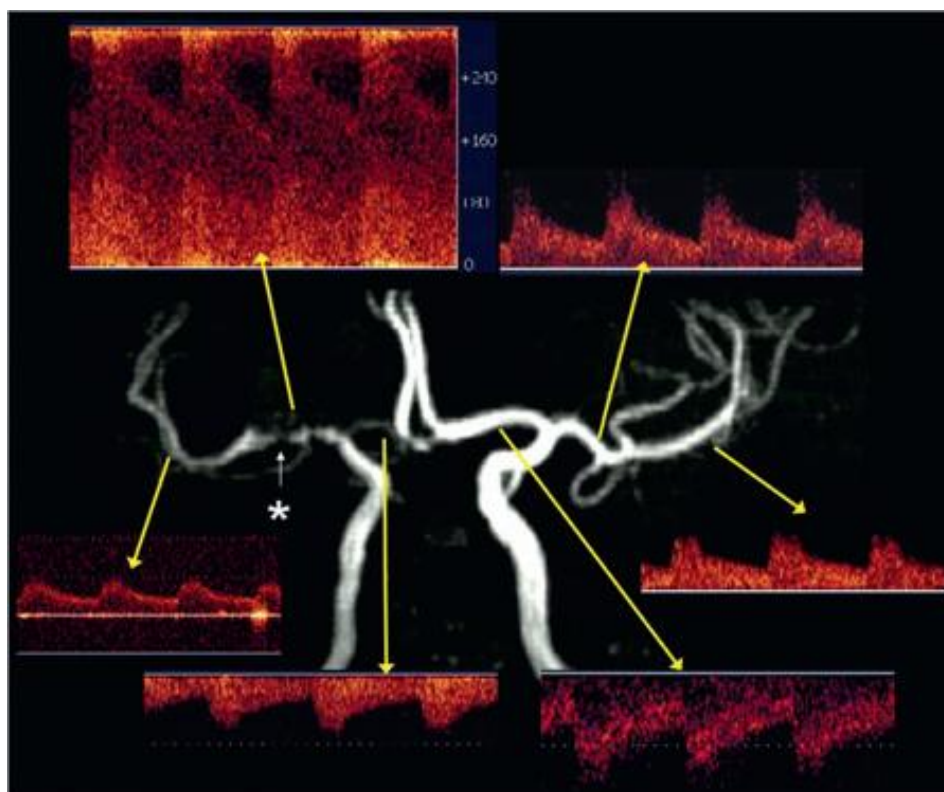


Figura 3. Angio-RM e respectivos padrões de fluxo obtidos por Doppler Transcraniano. \*: estenose da Artéria Cerebral Média.

As técnicas até agora enunciadas são baseadas na detecção de estenose hemodinamicamente relevante, sendo que têm como limitação não nos informar sobre o mecanismo patofisiológico que leva à estenose, assumindo que esta se deve a aterosclerose. Por outro lado, não nos fornecem informação sobre a composição histopatológica e atividade das lesões. Este último ponto é muito importante, dado que a instabilidade da placa é um componente fundamental da fisiopatologia da doença. (13)

Recentemente, novas técnicas como a Ressonância Magnética de alta resolução e ultrassons intravasculares permitem obter informação sobre a natureza da lesão estenótica. (38, 39) Este novo conceito de *intracranial plaque imaging*, assenta na visualização e caracterização da placa aterosclerótica, permitindo avaliar se existe hemorragia intraplaca e outros critérios de instabilidade. Permite uma monitorização da placa de ateroma, da sua dinâmica e ajuda na decisão terapêutica. Tem como vantagem a identificação de placas não sintomáticas e do papel destas em AVC de mecanismo indeterminado. Esta técnica é invasiva e apresenta, para já, um valor clínico limitado, para além do que está menos disponível que as técnicas de imagem mais convencionais. (13)

Tabela 2. Comparação entre os diferentes métodos de diagnóstico para Estenose Intracraniana. (VPN: Valor Preditivo Negativo; VPP: Valor Preditivo Positivo)

Exame	Vantagens	Desvantagens
<b>Angiografia de Subtração Digital</b>	Alta resolução Medição precisa da estenose Medição de fluxo anterógrado e colateral <i>Gold standard</i>	Invasivo Radiação Contraste Disponibilidade Custos
<b>Doppler Transcraniano</b>	Não invasivo Baixo custo Testes seriados Elevada especificidade e VPN Deteção de êmbolos Teste de reatividade vasomotora	Baixo VPP Fiabilidade Limitações técnicas (má janela acústica; dependente do operador)
<b>Angio-TC</b>	Elevada sensibilidade, especificidade e VPN Bom VPP Custo moderado Mais disponível que angio-RM	Radiação Contraste Contra-indicações Artefactos por metais ou calcificações
<b>Angio-RM</b>	Não invasivo Elevada especificidade e VPN Não usa radiação	Baixo VPP Artefactos de movimento Contra-indicações Disponibilidade Custo elevado Sobrestimação da estenose

### 3.7. Tratamento

Uma terapêutica médica agressiva que inclui dupla antiagregação e uma gestão agressiva de fatores de risco vasculares é atualmente a primeira linha de tratamento da estenose intracraniana sintomática. Técnicas endovasculares são uma opção terapêutica possível reservada para doentes criteriosamente selecionados. São ainda necessários estudos que definam estes critérios, bem como a abordagem ideal para os vários subtipos de doentes. (48) Para já, a abordagem cirúrgica é apenas efetuada em pacientes de alto risco, refratários a terapêutica de primeira linha e em centros especializados. (49)

Atualmente não existe evidência que o tratamento de estenose intracraniana assintomática seja benéfico, dado que o seu risco de AVC é de 3% a 5%. (21) Deste modo, o risco-benefício do tratamento destas lesões é reduzido ou até mesmo desfavorável. (50)

### 3.7.1. Abordagem farmacológica da Estenose Intracraniana

De acordo com o estudo WASID (19), um estudo randomizado que comparou a eficácia da varfarina com a aspirina na prevenção da recorrência do AVC em pacientes com estenose intracraniana, os doentes com esta patologia permanecem sob alto risco de recorrência do AVC quer tratados com aspirina quer com varfarina, sendo que 18% destes sofreram um AVC no território com grau de estenose 70-99% após um ano de follow-up (20). De acordo com os resultados obtidos, este estudo advoga que a aspirina é preferível à varfarina, pois para além de não ter benefício terapêutico sobre a aspirina, está associada a taxas significativamente mais elevadas de eventos negativos a longo prazo. (19)

Em 2009, uma análise multi-variada aos resultados do estudo WASID comparou o risco de evento isquémico recorrente em pacientes com estenose intracraniana que estão sob terapêutica antitrombótica (ON) com doentes que não fazem antiagregação (OFF). Concluiu que doentes que “falham” a terapêutica não estão sob maior risco de evento isquémico do que os doentes ON, o que nos permite inferir que doentes com estenose intracraniana estão sujeitos a alto risco de AVC recorrente mesmo quando medicados com antiagregantes. Dado, que as taxas de AVC com aspirina são altas e que a varfarina não é uma opção de segunda linha segura e efetiva, outros métodos de prevenção de eventos isquémicos devem ser estudados. (51)

Atualmente não existem dados que suportem o uso de outros agentes antiagregantes como o clopidogrel, dipiridamol de libertação prolongada e aspirina de baixa dose. Estes fármacos são eficazes na prevenção de AVC em geral mas não tem efeitos significativos sobre a progressão de estenose intracraniana e portanto na prevenção de AVC nestes doentes. (52)

A evidência atual suporta a utilização de terapêutica farmacológica associada a gestão intensiva de fatores de risco vascular. Enquanto esta abordagem parece reduzir o embolismo, a terapêutica farmacológica isolada não tem efeito na progressão da estenose do vaso bem como dos seus componentes patofisiológicos de hipoperfusão e circulação colateral. (25, 42)

A terapêutica médica intensiva consiste numa associação de fármacos e gestão de fatores de risco, quer primários - pressão arterial sistólico elevada, elevados níveis de LDL - quer secundários - diabetes, níveis elevados de colesterol não-HDL, tabagismo, excesso de peso e sedentarismo - através de um programa de mudança de estilos de vida. No estudo SAMMPRIS é

definida como uma dose diária de 325mg de aspirina e 75mg de clopidogrel, durante 3 meses, rosuvastatina e hipertensores, acompanhados de um programa de estilo de vida saudável. Tem como objetivos uma pressão arterial sistólica inferior a 140mmHg (ou 130mmHg no caso de doentes com diabetes) e níveis de LDL inferiores a 70mg/dl. (10)

Recentemente, Nahab et al, conduziram um estudo em aplicaram um programa de tratamento que inclui administração de aspirina e clopidogrel no mínimo durante 3 meses, estatinas, controlo da pressão arterial e cessação tabágica. Foram estabelecidos como objetivos um nível de LDL inferior a 70mg/dl e um índice de massa corporal inferior a 25kg/m<sup>2</sup>. Este estudo concluiu que um controlo agressivo de fatores de risco associada a dupla antiagregação permite altas taxas de sucesso na prevenção de eventos isquémicos recorrentes. Estes resultados sugerem que o doente deve ser considerado para stenting após falhar uma terapêutica médica agressiva precoce. As metas propostas conseguem ser atingidas com alta taxa de sucesso fora do contexto de ensaio clínico, de modo, a que esta abordagem é provavelmente mais custo-efetiva quando comparada com uma abordagem cirúrgica. (53)

### **3.7.2. Abordagem cirúrgica da Estenose Intracraniana**

Desde a primeira aplicação da angioplastia no tratamento da estenose intracraniana, em 1980, que vários avanços no desenvolvimento de stents e técnicas endovasculares, vieram despertar o interesse em aplicar a angioplastia e stenting no tratamento destas lesões. (12)

#### Cirurgia:

As opções cirúrgicas no tratamento da estenose intracraniana são limitadas. O Bypass extracraniano-intracraniano (EC-IC), introduzido nos anos 60, consegue restaurar a falha hemodinâmica a jusante da estenose através da ligação da artéria temporal superficial ou de um conduto venoso à Artéria Cerebral Média. Este procedimento foi bastante popular até à publicação dos seus resultados em 1985. (46) Um grande estudo randomizado demonstrou que os pacientes submetidos a bypass EC-IC tinham maiores taxas de AVC recorrente que os que tratados apenas com fármacos. Doentes com estenose grave da Artéria Cerebral Média ( $\geq 70\%$ ) tiveram taxas superiores de AVC em comparação com terapia farmacológica isolada. (52)

O bypass direto induz um aumento de fluxo abrupto que pode levar a hiperperfusão e hemorragia. Por outro lado, ao criar um fluxo colateral, este vai competir com a artéria estenótica provocando estase e trombose quer nos segmentos estenóticos quer nos perfurantes adjacentes. Atualmente esta técnica é raramente empregue no tratamento da estenose intracraniana sintomática no entanto, continua em investigação no tratamento da

oclusão completa da Carótida extracraniana, embora um estudo recente não tenha atingido resultados significativamente diferentes dos apresentados em 1985. (12)

#### Angioplastia:

A angioplastia foi introduzida em 1980 por Sundt *et al*, como tratamento de uma estenose da artéria basilar. Os primeiros ensaios com angioplastia transluminal percutânea (PTA) reportaram altas taxas de complicações perioperatórias: rutura do vaso, vasospasmo, dissecação e morte, que vão até 33%. (50) Séries subsequentes, com um maior número de doentes tratados com angioplastia de forma eletiva relataram estenoses residuais inferiores a 50% e com relativamente poucas complicações, no entanto estenose residual, re-estenose e dissecação são complicações a ter em conta. (54)

A técnica padrão da PTA combina o uso de um balão com diâmetro inferior ao do vaso e insuflação lenta que levam a uma dilatação sub-ótima do lúmen, permitindo resultados clínicos com segurança, no entanto levando a resultados angiográficos não muito expressivos. Acresce a isso, o facto de existir uma imediata retração elástica do vaso e uma taxa de dissecação pós-PTA de cerca de 20%.

Embora, a PTA tenha resultados favoráveis na história natural da doença quando comparada com a terapêutica médica isolada, esta não foi largamente adotada como um tratamento de primeira linha para a estenose intracraniana. (50)

Uma comparação indireta de angioplastia e stenting conclui que a angioplastia isolada é inferior à angioplastia com stenting, embora esta intervenção não tenha sido ainda avaliada num estudo randomizado. (55)

#### Stenting:

Existem dois tipos de stent aprovados para uso intracraniano: expansível por balão e expansível (com memória). O último dos quais, desenhado especialmente para tratamento da estenose intracraniana sintomática. (52)

Os stents expansíveis por balão - *bare metal stents* (BMS) e *Drug eluting stents* (DES) - têm a vantagem do procedimento ser feito apenas num passo, dado que o balão faz parte do sistema de guia, no entanto, como o sistema é rígido é mais difícil de conduzir através da vasculatura intracraniana normalmente tortuosa. (43) O estudo SSYLVA demonstrou que stents BMS estão associados a altas taxas de sucesso, com risco de AVC após 30 dias de 6,6% e risco após um ano de 7.3%, valor comparável ao obtido pelo estudo WASID com terapêutica antitrombótica. Obteve-se uma taxa de reestenose de 35%, das quais 61% foram assintomáticas. (56) Várias outras séries submetidas a uma análise sistemática mostraram

uma taxa de risco peri-operatório de cerca de 7,7% (57), semelhante a outras séries maiores (58) embora a variabilidade de resultados possa ser enviesada. (43)

Existem poucos dados acerca de DES em pacientes com estenose intracraniana. Estes stents biologicamente ativos têm como objetivo inibir a proliferação da neointima e consequente estenose do vaso, prevenindo assim a reestenose intra-stent. Pequenas séries clínicas relataram, no entanto, resultados similares aos BMS no que toca a taxas de reestenose a curto-prazo. (59). São poucos os dados relativos à sua estabilidade, existindo preocupações em relação à endotelização retardada e trombogênicidade, no entanto, uma série recente demonstrou que estes dispositivos são seguros e revelam bons resultados clínicos com baixas taxas de reestenose. (60)

Os stents expansíveis com memória ou *self-expanded stents* (SES), dos quais o mais estudado é o sistema *Wingspan stent and Gateway balloon*, requerem um procedimento endovascular em dois passos. Primeiro, é realizada uma angioplastia com balão (com cerca de 80% do diâmetro do vaso a tratar), seguida da colocação do stenting expansível por microcatéter. O objetivo desta técnica é capitalizar a angioplastia primária com a colocação do stent, o que irá prevenir a retração elástica do vaso e dissecação pós-PTA, atingindo-se uma dilatação do lúmen mais eficaz. (50) Este sistema é mais flexível que os BMS, oferecendo uma navegação mais fácil através de vasos tortuosos e com menos complicações. Nos Estados Unidos este sistema é indicado em doentes com estenose superior a 50% e eventos isquémicos recorrentes mesmo com terapêutica farmacológica. (43)

Em 2007, um estudo euro-asiático relatou uma série de 45 doentes com estenoses entre 50% e 99% tratados com o sistema Wingspan, com a correta colocação do dispositivo em 98% dos casos, com uma taxa de complicações (AVC e morte) a 30 dias de 4,5% e uma taxa de 9,3% de complicações a um ano.

Em 2011, Fiorella et al., relataram uma série de 158 doentes com 168 estenoses intracranianas (50% a 99%) em que após uma angioplastia bem-sucedida com o sistema Wingspan alguns pacientes continuaram a sofrer eventos isquémicos ipsilaterais. A maioria destes eventos ocorreu 6 meses após o procedimento e foram relacionados com a interrupção da terapêutica antiagregante ou reestenose in-stent. (61)

No mesmo ano, Jiang et al reportaram uma série de 100 doentes com estenoses  $\geq 70\%$ , tratados com o mesmo sistema, com uma percentagem de colocação bem-sucedida de 99% e poucas complicações a longo prazo (7,3%). (62)

O estudo SAMMPRIS (Stenting versus Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis) veio responder a algumas questões. Este estudo que empregou o sistema Wingspan-Gateway, comparou o uso de terapêutica farmacológica agressiva com

angioplastia e stenting mais terapêutica intensiva em pacientes com estenose intracraniana de alto grau (70% a 99%). Este estudo foi interrompido devido ao excesso de complicações no grupo submetido a stenting, com um risco de AVC ou morte a 30 dias de 14,7%; resultados estes, surpreendentes quando comparados com estudos anteriores realizados na Europa, em que a taxa de complicações se situou nos 10%. As complicações peri-operatórias incluíram AVC isquêmico em 70% dos casos, provavelmente devido a placas instáveis e hemorragias intracranianas em 30% dos casos, presumivelmente associadas a reperfusão. Após 30 dias, o risco de AVC recorrente foi igual nos dois grupos. Dado o risco de AVC pós-stenting e dado que o risco de AVC com terapêutica agressiva foi menor que o esperado, concluiu-se que em pacientes com estenose de artérias intracranianas a terapêutica médica intensiva é superior à angioplastia e stenting. De acordo com este estudo, embora a taxa de estenose residual seja menor no grupo sujeito a stenting, a terapêutica médica provou ser melhor na prevenção de AVC. (10)

Menos de metade dos pacientes do SAMMPRISS esteve envolvido em follow-up o que seria importante para determinar o benefício a longo prazo da terapêutica medica intensiva versus stenting, e mostrar se realmente a terapia farmacológica e gestão de fatores de risco sozinha será suficiente para travar a progressão da estenose que a longo prazo conduzirá a hipoperfusão ou embolismo e em que grau uma estenose in-stent poderá causar eventos isquêmicos. (63)

No futuro, o estudo VISSIT (Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy trial in Intracranial Stenosis), irá avaliar a segurança, benefício e efetividade de um stent SES mais terapêutica intensiva em comparação com terapêutica intensiva sozinha em pacientes com estenoses superiores a 70%. Este estudo aguarda resultados e provavelmente irá responder a mais questões sobre a escolha terapêutica ideal. (64)

Numa revisão sistemática de 1177 procedimentos de angioplastia e stenting para tratamento de estenose de alto grau concluiu-se que embora esta técnica seja viável, ainda acarreta complicações. As altas taxas de sucesso iniciais foram ultrapassadas por taxas variáveis de eventos adversos que podem ir até 50%. As complicações foram mais comuns na circulação posterior que na anterior (12.1%, versus 6.6%,  $P<0.01$ ) e as taxas de reestenose foram superiores quando utilizados sistemas SES em comparação com BMS (17.4 versus 13.8,  $P<0.001$ ) (57). Uma análise multicentro de um total de 670 lesões confirma a superioridade dos stents BMS. (58)

Devido às altas taxas de reestenose e a falta de dados que assegurem com certeza o verdadeiro impacto do stenting na evolução da doença aterosclerótica intracraniana, a disseminação deste procedimento fora de centros especializados, não se justifica. (57)

## 4. Estudo de casos

No sentido de ilustrar a realidade do CHCB no que toca á problemática da estenose intracraniana e com o objetivo de realizar um perfil clínico destes doentes, apresento de seguida uma breve série, referente ao ano civil de 2011.

### 4.1. Descrição da população

Dos 296 doentes internados na UAVC com o diagnóstico de AVC isquémico, 23 apresentaram critérios de Estenose Intracraniana, num total de 29 vasos estenóticos.

A população estudada é toda de raça caucasiana e constitui cerca de 8% dos doentes com AVC isquémico internados na UAVC no ano de 2011, sendo composta por 7 mulheres e 16 homens. A média de idades foi de 71 anos  $\pm$  14.

Quanto ao número de lesões, 18 doentes apresentaram apenas um vaso lesado, 4 apresentaram 2 estenoses concomitantes e apenas 1 doente apresentou 3 vasos estenoses simultâneas.

O vaso mais frequentemente afetado por estenose foi a ACM (19/29), seguido da Artéria Vertebral (5/29), da ACP e Basilar (2/29) e finalmente da ACA (1/29).

A estenose foi diagnosticada por Doppler Transcraniano em todos os doentes, sendo a média da velocidade média registada de 120 cm/s na Vertebral/Basilar e de 124 cm/s na ACM.

Detetaram-se os seguintes fatores de risco vascular: Hipertensão Arterial (73,9%), Diabetes Mellitus (47,8%), Dislipidémia (47,8%) e Tabagismo (17,4%). A distribuição de fatores de risco foi nenhum em 3 casos, 1 em 5 casos, 2 em 8 casos e 3 em 6 casos e 4 em 1 caso. Onze doentes já tiveram um AVC prévio.

### 4.2. Análise dos casos

As tabelas 3 e 4, reúnem todos os doentes com AVC isquémico e Estenose Intracraniana, a topografia e mecanismo do AVC, bem como, fatores de risco e co-morbilidades importantes.

Segundo a classificação TOAST, tendo em conta a sua etiologia, o AVC isquémico pode ser dividido em várias categorias. Lacunar, onde se verifica obstrução de pequenos vasos profundos; cardioembólico, quando é provocado por êmbolo de origem cardíaca;

aterosclerótico de grandes vasos, onde se inclui patologia de vasos intra e extracranianos; criptogénico ou de causa indeterminada e por fim, de causa rara mas conhecida, onde se incluem, dissecções, vasculites não ateroscleróticas, estados de hipercoagulabilidade ou doenças hematológicas. (7)

No caso de doentes com estenose intracraniana, esta pode-se revelar sintomática ou assintomática. O AVC é devido a uma estenose sintomática quando o território atingido pelo evento isquémico coincide com o território do vaso estenótico e não há nenhuma outra causa possível para o mesmo. A estenose é assintomática se o vaso atingido não é coincidente com o território lesado, ou este é consequência de outro mecanismo fisiopatológico.

Tabela 3. Doentes com AVC isquémico e Estenose Intracraniana Sintomática. (ACM dir: Artéria Cerebral média direita; ACM esq: Artéria Cerebral Média esquerda; AV dir: Artéria Vertebral direita; AV esq: Artéria Vertebral esquerda; ACP dir: Artéria Cerebral Posterior direita; PICA: Artéria Cerebelosa Pósterio-inferior; EC: Estenose Carotídea; HTA: Hipertensão Arterial; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; FA: Fibrilhação Auricular; emb art-art: embolismo artéria-artéria; AAS: ácido acetilsalicílico)

Vaso	Classificação	TAC-CE	Fatores de risco	Mecanismo TOAST	Tratamento
ACM dir	Sintomática	Sem lesões agudas.	Dislipidémia, EC	Indeterminado	AAS
ACM esq	Sintomática	Enfarte ACM esq	HTA	Estenose Intracraniana	Enoxaparina
ACM dir	Sintomática	Sinais precoces de enfarte na região subinsular direita	HTA, DM2, Dislipidémia, Tabagismo	Estenose Intracraniana	AAS
ACM dir	Sintomática	Enfarte ACM dir	HTA, DM2	Estenose Intracraniana	Clopidogrel
ACM dir	Sintomática	Enfarte no território da ACP e ACM.	FA, EC	Indeterminado	Clopidogrel
Basilar	Sintomática	Enfarte da PICA	HTA, DM2	Estenose Intracraniana (emb art-art)	AAS
ACM esq	Sintomática	Enfarte de ramos perfurantes da ACM esq	HTA, DM2 Dislipidémia	Estenose Intracraniana	Clopidogrel
AV dir AV esq	Sintomática Sintomática	Enfarte da PICA	HTA, Dislipidémia, Tabagismo	Estenose Intracraniana	AAS
ACP dir	Sintomática	Sem lesões agudas	HTA, DM2, Dislipidémia	Estenose Intracraniana	AAS
Basilar AV dir AV esq	Sintomáticas	Enfarte da ACM esq	HTA, DM2, Dislipidémia	Estenose Intracraniana (emb art-art)	AAS
AV esq ACM esq	Assintomática Sintomática	Enfarte da ACM esq	HTA, DM2, Dislipidémia	Indeterminado (vasculite e estenose)	AAS

Tabela 4. Doentes com AVC isquêmico e Estenose Intracraniana Assintomática. (ACM esq: Artéria Cerebral Média; ACM dir: Artéria Cerebral Média direita; ACA esq: Artéria Cerebral Anterior esquerda; ACP esq: Artéria Cerebral Posterior esquerda; PICA: Artéria Cerebelar Pósterio-inferior; HTA: Hipertensão Arterial; FOP: Forâmen Oval Patente; DIC: Doença Isquêmica Cardíaca; DM2: Diabetes Mellitus tipo2; FA: Fibrilhação Auricular; EC: Estenose Carotídea; AAS: ácido acetilsalicílico.)

Vaso	TAC-CE	Fatores de risco/Co-morbilidades	Diagnóstico final	Tratamento
ACM esq	Sem lesões agudas. Enfarte antigo da ACA direita.	HTA	Internado para estudo e decisão terapêutica.	AAS passa a Clopidogrel
ACM dir	Sem lesões agudas.	HTA	Síndrome Confusional Agudo	Clopidogrel
ACM dir ACM esq	Sem lesões agudas	Dislipidemia, Tabagismo, Anemia, FOP	Angio RM: Focos de enfarte no hemisfério esquerdo - AVC aterotrombótico; vasos de calibre normal.	AAS
ACM dir	Enfarte lacunar à esquerda	HTA, DIC	AVC Lacunar	Varfarina
ACM esq	Enfarte no território da ACP direita	HTA, DM2	AVC mecanismo indeterminado	AAS
ACM dir ACA esq	Enfarte de ramos perfurantes da ACM esquerda.	FA, Patologia Valvular	AVC mecanismo indeterminado	Trombólise Alta: Varfarina
ACM esq	Alterações isquêmicas incipientes da substância branca periventricular direita.	HTA, Dislipidemia, Tabagismo, Patologia Valvular	AVC mecanismo indeterminado	AAS
ACM esq	Hipodensidades focais no núcleo caudado direito, globo pálido e coroas radiadas esquerdos.	HTA, Dislipidemia, EC	AVC Lacunar	AAS
ACM esq	Sem lesões agudas	DM2, Dislipidemia, EC, Arritmias	Défice neurológico focal, após síncope, encosto de arritmia cardíaca; possível estenose intracraniana.	AAS + Clopidogrel
ACM dir	Sem lesões agudas	HTA, DM2	Aneurisma séssil na bifurcação sílvica esquerda.	Clopidogrel
ACM esq	Enfarte da ACP e PICA direitas	HTA, DM2	AVC de causa rara: disseção	AAS
ACP esq	Sinais precoces de enfarte da ACM esq	-	Indeterminado	AAS

Cerca de 8% dos doentes internados na Unidade de AVC do Centro Hospitalar Cova da Beira, têm estenose de artérias intracranianas, sendo esta sintomática em 48% destes doentes.

Muitas vezes existem dificuldades na determinação do mecanismo do AVC. Os doentes exibem estenoses no território do AVC, no entanto, como apresentam outras co-morbilidades como estenose carotídea ou fibrilhação auricular, é difícil distinguir se se trata de um mecanismo intrínseco ao vaso, extracraniano ou cardioembólico. Estes eventos são classificados como decorrentes de mecanismo indeterminado. Seriam necessários exames de follow-up que acompanhassem a evolução da estenose de forma a atribuir o AVC à estenose observada ou a outra causa.

Todos os doentes realizaram Doppler Transcraniano como forma de deteção de estenose intracraniana. Os critérios SONIA advogam que os valores limite para uma estenose igual ou superior a 50% são VM >100 cm/s na ACM e >80 cm/s na Vertebral e Basilar. Os critérios SAMPRISS para estenose igual ou superior a 70%, definem valores de VM>120 cm/s e VM>110 cm/s para a ACM e VA/BA, respetivamente.(47) Limiares mais elevados, isto é VM acima de 200cm/s podem ser usados para identificar estenoses de alto grau, superiores a 80%. (45) Todos os doentes possuem velocidades que cumprem os critérios diagnósticos, exceto os doentes, com estenoses assintomáticas da ACM, que revelaram velocidades de 97 cm/s e 94 cm/s, respetivamente. No caso da doente com anemia - tabela 4 - o Doppler Transcraniano revela estenose de ambas as ACM, no entanto a angio RM contraria este achado. Provavelmente, o aumento da velocidade detetado por Doppler, corresponde a uma aceleração de fluxo para zonas com maior demanda metabólica, devido um estado de hipoperfusão transitória provocado pela anemia da paciente.

A TAC-CE à entrada no Serviço de Urgência mostrou lesões agudas congruentes com a clínica em 17 casos. As restantes não revelaram lesões agudas, provavelmente devido á precocidade na realização do exame.

Quanto á frequência de ocorrência de AVC e prevalência de fatores de risco, os resultados encontrados são iguais aos observados em outras séries com maior número de doentes. Apenas o número de doentes com hábitos tabágicos pode não corresponder ao real, uma vez, que só em 10 processos existe claramente uma menção a este fator, negando ou confirmando consumo de tabaco.

Quanto ao tratamento, 12 doentes foram antiagregados com Aspirina 100mg, 6 com Clopidogrel 75mg e 3 doentes foram tratados com Varfarina, segundo esquema de consulta do Serviço de Imunohemoterapia. Dois doentes foram tratados com Enoxaparina. Nenhum foi submetido a tratamento cirúrgico, no entanto 2 doentes foram encaminhados para consulta de Neurocirurgia, um por aneurisma séssil na bifurcação sylvica esquerda e outro por disseção da ACM esquerda.

## 5. Conclusão e Perspetivas futuras

O AVC é um dos maiores responsáveis pela mortalidade e morbidade em todo o mundo. A estenose intracraniana é uma causa cada vez mais importante de AVC, não só devido à elevada prevalência dos seus fatores predisponentes mas também porque a maior parte da população mundial é constituída por asiáticos, hispânicos e negros, que têm maior risco de desenvolver esta patologia. (9) Começam a surgir cada vez mais estudos de prevalência desta patologia em caucasianos, sendo um grande fator de risco e de recorrência do AVC também nestes indivíduos. Calcula-se que o verdadeiro impacto desta doença não é totalmente conhecido devido à alta prevalência de estenoses assintomáticas não diagnosticadas. Assim, a intervenção nesta área constitui uma prioridade também no campo da prevenção do AVC. (17)

Na UAVC do CHCB, o screening desta patologia está completamente implementado. Todos os doentes que sofrem um evento isquêmico realizam Doppler transcraniano, no sentido de excluir a estenose como causa de isquemia. Analisando a casuística deste serviço, os resultados são comparáveis a outras séries clínicas, com maior número de doentes. Cerca de 8% dos doentes internados na UAVC do CHCB têm estenose dos grandes vasos intracranianos, sendo esta sintomática em 48% destes doentes. Muitas vezes existem co-morbilidades associadas como Fibrilhação Auricular ou Estenose Carotídea que confundem o diagnóstico etiológico do AVC. Seria interessante realizar uma continuação deste trabalho, no sentido de apurar quantos doentes têm recorrência do AVC.

O diagnóstico da estenose intracraniana é acessível, podendo ser realizado de forma não invasiva e com elevada fiabilidade. O *gold standard* é a angiografia de subtração digital, no entanto, devido aos riscos associados a este procedimento, a técnica de *screening* mais usada é o Doppler Transcraniano. Quando complementado pela angio-RM ou angio-TC permite-nos obter um estudo mais abrangente da vasculatura intracraniana e um diagnóstico mais completo.

Vários fatores genéticos têm sido implicados no processo de aterosclerose e os biomarcadores séricos têm adquirido cada vez mais importância prognóstica.

Ainda não foram estabelecidas indicações precisas para abordagem terapêutica destes doentes. A terapia farmacológica tem uma alta taxa de re-incidência, no entanto, para já, a angioplastia e stenting não constituem alternativas fiáveis. Estas devem ser reservadas unicamente a doentes refratários a terapia farmacológica e realizadas em centros especializados. São assim necessários mais estudos para a elaboração de protocolos que padronizem o seguimento destes doentes, visto que hoje em dia o que se faz é baseado nos poucos estudos randomizados disponíveis. Aguardam-se os resultados do estudo VISSIT que poderá trazer novas informações sobre a melhor escolha terapêutica.

Por outro lado, há também lugar para o desenvolvimento de novas técnicas. Exemplo disso é a técnica de revascularização indireta, que parece ser constituir uma alternativa promissora aos tratamentos já utilizados. (12)

Por tudo o que foi dito e pelo que ainda se pode descobrir este é um tema que está longe de ser esgotado. Com esta monografia espero ter contribuído para um melhor conhecimento sobre a estenose de artérias intracranianas.

## 6. Bibliografia

1. Mackay J, Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke: WHO; 2004.
2. World Health Organization. The 10 leading causes of death by broad income group. [Internet] 2008. [Consultado a 09-04-2013]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>2008
3. Nichols M. TN, Scarborough P., Rayner M., Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. 2012.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
5. George F. [Causes of deaths in Portugal and challenges in prevention]. *Acta medica portuguesa*. 2012;25(2):61-3.
6. van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. *New Engl J Med* 2007;357:572-9.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
8. White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005;111:1327-31.
9. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. 2008;39(8):2396-9.

10. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2011;365:993-1003.
11. Lopez-Cancio E, Dorado L, Millan M, Reverte S, Sunol A, Massuet A, et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis.* 2012;221:221-5.
12. Gonzalez NR, Liebeskind DS, Dusick JR, Mayor F, Saver J. Intracranial arterial stenoses: current viewpoints, novel approaches, and surgical perspectives. *Neurosurg Rev.* 2013;36:175-85.
13. Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis: current concepts. *Stroke.* 2011;42:S20-3.
14. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 1995;26:14-20.
15. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke.* 2006;1:158-9.
16. Tsiygoulis G, Vadikolias K, Heliopoulos I, Katsibari C, Voumvourakis K, Tsakalimi S, et al. Prevalence of Symptomatic Intracranial Atherosclerosis in Caucasians: A Prospective, Multicenter, Transcranial Doppler Study. *J Neuroimaging.* 2012; XX:1-6.
17. Homburg PJ, Plas GJ, Rozie S, van der Lugt A, Dippel DW. Prevalence and calcification of intracranial arterial stenotic lesions as assessed with multidetector computed tomography angiography. *Stroke.* 2011;42:1244-50.
18. Williams JE, Chimowitz MI, Cotsonis GA, Lynn MJ, Waddy SP, Investigators W. Gender differences in outcomes among patients with symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke.* 2007;38:2055-62.
19. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352:1305-16.
20. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation.* 2006;113:555-63.

21. Nahab F, Cotsonis G, Lynn M, Feldmann E, Chaturvedi S, Hemphill JC, et al. Prevalence and prognosis of coexistent asymptomatic intracranial stenosis. *Stroke*. 2008;39:1039-41.
22. Kasner SE. Natural history of symptomatic intracranial arterial stenosis. *J Neuroimaging*. 2009;19:20S-1S.
23. Boddu DB, Sharma VK, Bandaru VC, Jyotsna Y, Padmaja D, Suvarna A, et al. Validation of transcranial Doppler with magnetic resonance angiography in acute cerebral ischemia. *J Neuroimaging*. 2011;21:e34-40.
24. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke*. 2008;39:1142-7.
25. Famakin BM, Chimowitz MI, Lynn MJ, Stern BJ, George MG, Investigators WT. Causes and severity of ischemic stroke in patients with symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke*. 2009;40:1999-2003.
26. Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, Vicaut E, Bracard S, Houdart E, et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology*. 2006;66:1187-91.
27. Komotar RJ, Kellner CP, Raper DM, Strozyk D, Higashida RT, Meyers PM. Update on the natural history of intracranial atherosclerotic disease: A critical review. *World J Radiol*. 2010;2:166-71.
28. Suri MF, Johnston SC. Epidemiology of intracranial stenosis. *J Neuroimaging*. 2009;19:11S-6S.
29. Turan TN, Makki AA, Tsappidi S, Cotsonis G, Lynn MJ, Cloft HJ, et al. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis. *Stroke*. 2010;41:1636-40.
30. Arenillas JF, Molina CA, Chacon P, Rovira A, Montaner J, Coscojuela P, et al. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2004;63:27-32.
31. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial I. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2007;115:2969-75.

32. Ovbiagele B, Saver JL, Lynn MJ, Chimowitz M, Group WS. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherostenosis. *Neurology*. 2006;66:1344-9.
33. Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, Xu Q, Paik MC, Boden-Albala B, et al. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28:65-71.
34. Park JH, Hong KS, Lee EJ, Lee J, Kim DE. High levels of apolipoprotein B/AI ratio are associated with intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke*. 2011;42:3040-6.
35. Kim DE, Lee KB, Jang IM, Roh H, Ahn MY, Lee J. Associations of cigarette smoking with intracranial atherosclerosis in the patients with acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114:1243-7.
36. Navarro-Sobrino M, Rosell A, Hernandez-Guillamon M, Penalba A, Boada C, Domingues-Montanari S, et al. A large screening of angiogenesis biomarkers and their association with neurological outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2011;216:205-11.
37. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J. Basic mechanisms in intracranial large-artery atherosclerosis: advances and challenges. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 2:75-83.
38. Turan TN, Bonilha L, Morgan PS, Adams RJ, Chimowitz MI. Intraplaque hemorrhage in symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *J Neuroimaging*. 2011;21:e159-61.
39. Meyers PM, Schumacher HC, Gray WA, Fifi J, Gaudet JG, Heyer EJ, et al. Intravascular ultrasound of symptomatic intracranial stenosis demonstrates atherosclerotic plaque with intraplaque hemorrhage: a case report. *J Neuroimaging*. 2009;19:266-70.
40. Fields JD, Liu KC, Barnwell SL, Clark WM, Lutsep HL. Indications and applications of arterial stents for stroke prevention in atherosclerotic intracranial stenosis. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12:20-8.
41. Kim JS, Nah HW, Park SM, Kim SK, Cho KH, Lee J, et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke*. 2012;43:3313-8.
42. Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, Lynn MJ, Turan TN, Cloft HJ, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69:963-74.

43. Prabhakaran S, Romano JG. Current diagnosis and management of symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:18-26.
44. Vieira Santos A, Saraiva P, Goulao A. [Advanced neuroimaging in the diagnosis of cerebrovascular disease]. *Acta Med Port*. 2006;19:471-6.
45. Akif Topcuoglu M. Transcranial Doppler ultrasound in neurovascular diseases: diagnostic and therapeutic aspects. *J Neurochem*. 2012;123 Suppl 2:39-51.
46. Jeng JS, Tang SC, Liu HM. Epidemiology, diagnosis and management of intracranial atherosclerotic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1423-32.
47. Zhao L, Barlinn K, Sharma VK, Tsivgoulis G, Cava LF, Vasdekis SN, et al. Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: an international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography. *Stroke*. 2011;42:3429-34.
48. Hussain MS, Fraser JF, Abruzzo T, Blackham KA, Bulsara KR, Derdeyn CP, et al. Standard of practice: endovascular treatment of intracranial atherosclerosis. *J Neurointerv Surg*. 2012;4:397-406.
49. Gounis MJ, DeLeo MJ, 3rd, Wakhloo AK. Advances in interventional neuroradiology. *Stroke*. 2010;41:e81-7.
50. Fiorella D. Endovascular treatment of intracranial stenosis. *World Neurosurg*. 2011;76:S66-S70.
51. Turan TN, Maidan L, Cotsonis G, Lynn MJ, Romano JG, Levine SR, et al. Failure of antithrombotic therapy and risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Stroke*. 2009;40:505-9.
52. Taylor RA, Weigle JB, Kasner SE. Current management of symptomatic intracranial stenosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13:321-9.
53. Nahab F, Kingston C, Frankel MR, Dion JE, Cawley CM, Mitchell B, et al. Early aggressive medical management for patients with symptomatic intracranial stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:87-91.
54. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, et al. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke*. 2006;37:1016-20.

55. Siddiq F, Memon MZ, Vazquez G, Safdar A, Qureshi AI. Comparison between primary angioplasty and stent placement for symptomatic intracranial atherosclerotic disease: meta-analysis of case series. *Neurosurgery*. 2009;65:1024-33.
56. Investigators SS. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLIVIA): study results. *Stroke*. 2004;35:1388-92.
57. Groschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, Wasser K, Kastrup A. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. *Stroke*. 2009;40:e340-7.
58. Jiang WJ, Cheng-Ching E, Abou-Chebl A, Zaidat OO, Jovin TG, Kalia J, et al. Multicenter analysis of stenting in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurosurgery*. 2012;70:25-30.
59. Fields JD, Petersen BD, Lutsep HL, Nesbit GM, Liu KC, Dogan A, et al. Drug eluting stents for symptomatic intracranial and vertebral artery stenosis. *Interv Neuroradiol*. 2011;17:241-7.
60. Park S, Lee DG, Chung WJ, Lee DH, Suh DC. Long-term Outcomes of Drug-eluting Stents in Symptomatic Intracranial Stenosis. *Neurointervention*. 2013;8:9-14.
61. Fiorella DJ, Turk AS, Levy EI, Pride GL, Jr., Woo HH, Albuquerque FC, et al. U.S. Wingspan Registry: 12-month follow-up results. *Stroke*. 2011;42:1976-81.
62. Jiang WJ, Yu W, Du B, Gao F, Cui LY. Outcome of patients with  $\geq 70\%$  symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. *Stroke*. 2011;42:1971-5.
63. Pierot L, van der Bom IM, Wakhloo AK. Advances in stroke: advances in interventional neuroradiology. *Stroke*. 2012;43:310-3.
64. Zaidat OO, Castonguay AC, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, et al. Design of the Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy (VISSIT) Trial in Symptomatic Intracranial Stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.021 [apenas disponível online].