



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Aterosclerose Intracraniana - Revisão bibliográfica do tratamento

Diana Teresa dos Santos Coimbra de Matos

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

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, abril de 2018

Dedicatória

À minha mãe e ao meu pai, a quem devo a pessoa que sou hoje e os sonhos que concretizei, pelo apoio e amor incondicional que sempre me deram ao longo de toda a minha vida.

À Lara que para além de minha irmã é a menina dos meus olhos.

Aos meus avós que estarão sempre no meu coração.

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Prof. Doutor Francisco Álvarez que apesar da distância se mostrou sempre presente. Obrigada pelo apoio, constante incentivo e disponibilidade.

À Covilhã que me acolheu.

À Faculdade de Ciências da Saúde, a todos os funcionários, professores e médicos com quem me cruzei nesta jornada, e que de alguma forma contribuíram para a minha formação.

Ao Diogo, pelo apoio e presença constante em todas as etapas deste percurso.

Aos meus amigos que levo da Covilhã que me ajudaram a crescer e que nunca esquecerei.

Ao Miguel que apesar da distância sempre se mostrou disponível para me ajudar na concretização desta dissertação.

À Luna que tem sido a minha companheira este último ano.

Resumo

A doença aterosclerótica intracraniana é caracterizada pelo desenvolvimento, progressão e complicações das placas ateroscleróticas que afetam as artérias intracranianas.

A aterosclerose intracraniana representa a causa mais comum do Acidente vascular cerebral isquêmico em asiáticos e africanos, representando 8-10% de todas as causas isquêmicas de acidente vascular cerebral nos caucasianos. Deste modo, e atendendo à distribuição da população mundial, a aterosclerose intracraniana tem sido proposta como a causa mais comum de acidente vascular cerebral a nível global.

Com este trabalho pretende-se fazer uma leitura e revisão de artigos publicados sem limite temporal, sendo no entanto atribuída preferência a artigos recentes, com o intuito de atualizar o tratamento, tanto preventivo como sintomático, da aterosclerose intracraniana.

A metodologia utilizada na elaboração desta dissertação consistiu em pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados eletrónicas e motores de busca, tais como: *Pubmed*, *Medscape*, *UpToDate* e *ScienceDirect*, entre outros. Selecionaram-se diversos artigos científicos, entre outros materiais, que foram obtidos através dos seguintes termos de pesquisa: “Intracranial atherosclerosis”; “Ischemic stroke”; “Intracranial Stenosis”; “Treatment of Intracranial Stenosis”; “ICAS”.

Palavras-chave

Aterosclerose intracraniana; Acidente vascular cerebral isquêmico; estenose intracraniana; tratamento aterosclerose intracraniana.

Abstract

Intracranial atherosclerotic disease is characterized by the development, progression and complications of atherosclerotic plaques that affect the atherosclerotic arteries.

Intracranial atherosclerosis represents the most common cause of ischemic stroke among asian and African individuals whereas it accounts for 8-10% of all ischemic strokes in caucasians. Thus, attending the distribution of the world's population, intracranial atherosclerosis has been proposed to be the most common cause of stroke globally. ¹

This work intends to make a reading and review of published articles without temporal limit, but preference is given to recent articles, with the intention of updating both preventive and symptomatic treatment of intracranial atherosclerosis.

The methodology used in the elaboration of this dissertation consisted of bibliographic research carried out in electronic databases and search engines, such as: Pubmed, Medscape, UpToDate and ScienceDirect, among others. Several scientific articles were selected, among other materials, which were obtained through the following search terms: "Intracranial atherosclerosis"; "Ischemic stroke"; "Intracranial Stenosis"; "Treatment of Intracranial Stenosis"; "ICAS".

Keywords

Intracranial atherosclerosis; Ischemic stroke; Intracranial Stenosis; Treatment of Intracranial Stenosis.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Acrónimos.....	viii
Introdução.....	1
Acidente Vascular Cerebral.....	2
Estenose intracraniana	4
Tratamento	8
Controlo dos fatores de risco.....	9
Tratamento Antitrombótico	12
Tratamento Anticoagulante	15
Tratamento Endovascular	16
Conclusão e Perspetivas futuras	20
Bibliografia.....	21

Lista de Figuras

Figura 1. Circulação anterior, posterior e pequenas artérias lenticulostriadas.....	5
Figura 2. Ecografia transtemporal com doppler mostrando o fluxo sanguíneo no Polígono de Willis.....	6
Figura 3. Ecografia suboccipital com doppler mostrando o fluxo sanguíneo da circulação cerebral posterior.....	7
Figura 4. Reconstrução tridimensional de angiografia por TC mostrando estenose severa da ACM.....	7
Figura 5. Angiografia convencional mostrando estenose da ACM direita proximal.....	7

Lista de Acrónimos

AB	Artéria basilar
ACA	Artéria cerebral anterior
ACI	Artéria carótida interna
ACM	Artéria cerebral média
AIT	Acidente isquêmico transitório
ARM	Angiografia por Ressonância Magnética
ASEC	Aterosclerose extracraniana
ASIC	Aterosclerose intracraniana
AV	Artéria vertebral
AVC	Acidente vascular cerebral
CCP	Concentrado de plasma congelado
DTC	Doppler transcraniano
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
EIC	Estenose intracraniana
NOACs	Novos anticoagulantes orais
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada

Introdução

A aterosclerose intracraniana é uma causa importante de acidentes vasculares cerebrais em asiáticos, africanos e hispânicos. Como esses grupos étnicos representam mais de 70% da população mundial, a ASIC pode ser considerada uma das principais causas do AVC isquêmico em todo o mundo. No entanto, em comparação com a aterosclerose extracraniana, a ASIC foi largamente negligenciada na literatura. Agora, em parte devido ao desenvolvimento de tecnologias imagiológicas e terapêuticas, e em parte devido à pesquisa ativa em várias partes do mundo, a importância da ASIC está sendo mais bem contemplada.²

O avanço da idade, hipertensão sistólica, diabetes mellitus, altos níveis de colesterol LDL e síndrome metabólica são alguns dos principais fatores de risco. A ASIC pode estar associada a sintomas neurológicos transitórios ou definitivos ou pode ser clinicamente assintomática.

Objetivo

Com este trabalho pretende-se fazer uma leitura e revisão de artigos com o intuito de atualizar o tratamento, tanto preventivo como sintomático, da aterosclerose intracraniana.

Metodologia

A metodologia utilizada na elaboração desta dissertação consistiu em pesquisa bibliográfica realizada eletronicamente, em motores de busca como: *Pubmed*, *Medscape*, *UpToDate* e *ScienceDirect*, entre outros. Selecionaram-se diversos artigos científicos, entre outros materiais, que foram obtidos através dos seguintes termos de pesquisa: “Intracranial atherosclerosis”; “Ischemic stroke”; “Intracranial Stenosis”; “Treatment of Intracranial Stenosis”; “ICAS”.

Restringiu-se a consulta a artigos publicados em língua inglesa ou portuguesa, as referências relevantes para o tema em análise não se encontram limitadas por um período temporal mas foi atribuída preferência a artigos recentes.

Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral é definido como um início abrupto de um déficit neurológico, que persiste durante pelo menos 24 horas, e é atribuível a uma causa vascular focal. Assim, o diagnóstico de AVC é clínico e estudos laboratoriais, incluindo exames imagiológicos, são usados para apoiar o diagnóstico.

O AVC é a segunda principal causa de morte em todo o mundo, causando 6,2 milhões de mortes em 2011, o dobro da taxa de doença cardíaca na China. A incidência de doenças cerebrovasculares aumenta com a idade, e o número de AVC deverá aumentar à medida que a população envelhece, com uma duplicação de AVC nos Estados Unidos até 2030.³

O AVC continua a ser uma das principais causas de morbimortalidade em Portugal, sendo também a principal causa de potenciais anos de vida perdidos em conjunto com as doenças cardiovasculares.

As doenças cerebrovasculares incluem alguns distúrbios comuns e devastadores, o acidente vascular cerebral isquémico (80%) e o AVC hemorrágico (20%).⁴

O AVC isquémico resulta da redução focal do suprimento sanguíneo, o que leva a uma diminuição do aporte de oxigénio e nutrientes necessários ao normal funcionamento das células cerebrais, causando danos no tecido nervoso. Os efeitos de um acidente vascular cerebral dependem da zona do cérebro afetada e da severidade da isquemia. Um AVC muito grave pode causar morte súbita. Alguns sinais e sintomas comuns incluem início abrupto de hemiparesia, monoparesia ou raramente quadriparesia; déficit hemisensorial; perda visual monocular ou binocular; déficits de campo visual; diplopia; disartria; ataxia; vertigem; nistagmo; afasia e diminuição repentina no nível de consciência. Embora tais sintomas possam ocorrer sozinhos, eles são mais propensos a ocorrer em combinação.

Após o diagnóstico clínico de AVC, um processo ordenado de avaliação e tratamento deve ser feito. O primeiro objetivo é prevenir ou reverter lesões cerebrais. Abordar a via aérea, a respiração e a circulação do doente (ABC) e tratar a hipoglicemia ou a hiperglicemia se for identificada. Para distinguir entre AVC isquémico e hemorrágico é necessário executar uma TC cranioencefálica de emergência. Não há achados clínicos confiáveis que separem conclusivamente a isquemia da hemorragia, embora um nível de consciência mais deprimido, maior pressão arterial inicial ou piora dos sintomas após o início favoreça a hemorragia, e um déficit que seja máximo no início sugere isquemia.

Os tratamentos iniciais preconizados para reverter ou diminuir a quantidade de enfarte de tecido e melhorar o resultado clínico são o suporte médico, trombólise intravenosa (ativador

de plasminogénio tecidual recombinante), revascularização endovascular, tratamento antitrombótico e neuroproteção.⁵

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, que inclui patologia de vasos intracranianos 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.⁵

Estenose intracraniana

A estenose intracraniana corresponde ao estreitamento luminal de grandes artérias intracranianas e é mais frequentemente atribuível à aterosclerose primária, embora os eventos embólicos possam ocasionalmente resultar em estenose grave.

Outras causas de EIC incluem dissecação arterial, distúrbios inflamatórios (vasculite), infecções do sistema nervoso central, radiação, doença falciforme e síndrome de moyamoya.⁶ No entanto a causa mais frequente de EIC é a aterosclerose intracraniana.

A aterosclerose é um processo inflamatório crônico de crescimento de lesão lipídica na parede vascular que pode causar EAM e AVC. A dinâmica da aterosclerose é vista como um processo dinâmico entre processos de lesão e reparação vascular, onde a inflamação persistente leva a um mecanismo agressivo e a um desarranjo da capacidade reparadora vascular. Apesar disso, o fenótipo da ASIC de alto risco pode igualmente derivar de um desequilíbrio dos mecanismos básicos a favor dos processos lesivos, o que leva à progressão, destabilização e complicação das placas ateroscleróticas.¹

A ASIC é uma causa comum de estenose na vasculatura da artéria carótida interna intracraniana.^{7,8} A aterosclerose pode desenvolver-se ao longo da ACI e em seus principais ramos após bifurcar na ACM e ACA. Do mesmo modo, a ASIC também pode afetar a circulação posterior do cérebro através da formação de placas nas artérias vertebrais, artérias basilares e artérias cerebrais posteriores.

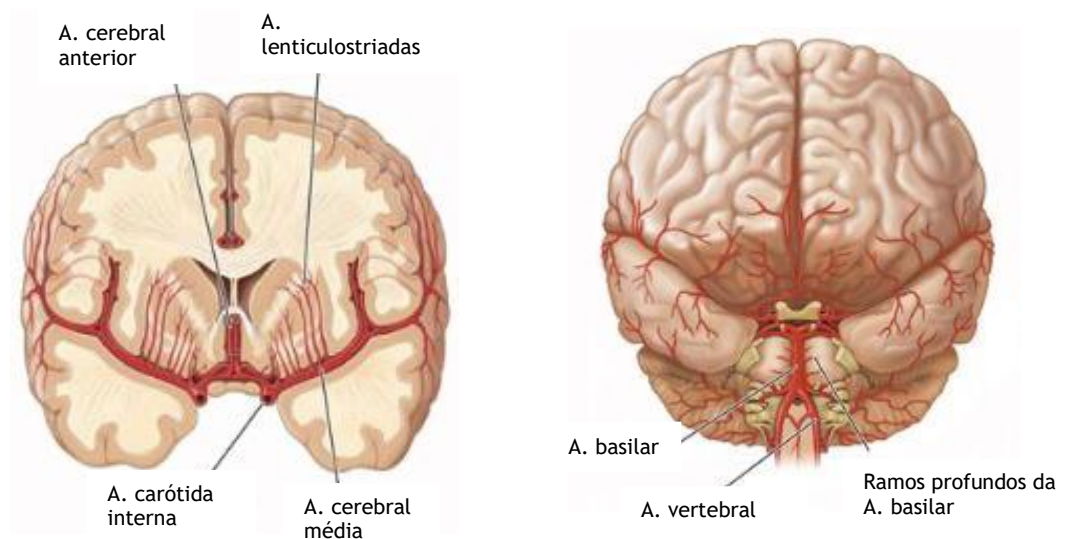


Figura 1. Circulação anterior, posterior e pequenas artérias lenticulostriadas. Adaptado de Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th.

Trata-se de uma condição muito prevalente entre populações asiáticas, africanas e hispanicas, podendo representar até 29% de todos os eventos isquêmicos.⁹ Para além da raça, alguns fatores de risco são associados com a estenose intracraniana, nomeadamente a idade avançada, o tabagismo, a hipertensão arterial sistólica, diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia e síndrome metabólica.^{9,10}

Vários fatores estão relacionados ao aumento do risco de AVC recorrente ou progressão da EIC como síndrome metabólica¹¹, redução da adiponectina^{12,13}, aumento da fosfolipase A2 associada a lipoproteínas (Lp-PLA2)^{15,16}, aumento da PCR^{17,18} e, níveis aumentados de PCR, E-selectina, molécula de adesão intercelular-1, metaloproteinase de matriz 9, PAI-1 e lipoproteína(a). Após a análise de regressão, apenas o PCR aumentado e o inibidor-1 do ativador do plasminogênio predisseram progressão da doença, sugerindo que a progressão da EIC sintomática está associada a um estado pró-inflamatório e fibrinólise defeituosa.¹⁹

A estenose intracraniana pode causar AVC isquêmicos e AIT.²⁰ Aproximadamente, 50% dos pacientes apresentam uma lesão lacunar, subcortical ou cortical, ao passo que os outros 50% apresentam vários enfartes envolvendo uma combinação de cortical, subcortical e lesões lacunares.²¹

A prevalência da estenose aterosclerótica nos principais vasos intracranianos varia muito na literatura. Mazighi e al numa série de doentes com EIC superior a 30% verificou que a ACM era a mais afetada em cerca de 18,3%, seguida da ACI em 16,3%, da AB em 15,9% e em 7,6% da AV.²² Em relação à oclusão intracraniana a ACM também é a artéria mais frequentemente afetada (38%), seguindo-se a ACI em 6%, a ACA em 1,3% e as artérias da circulação posterior em 7%.²³

O diagnóstico desta patologia é cada vez mais acessível com o advento de técnicas não invasivas como Doppler transcraniano, angiografia por RM, angiografia por TC, angiografia cerebral convencional e RM de alta resolução.²⁴

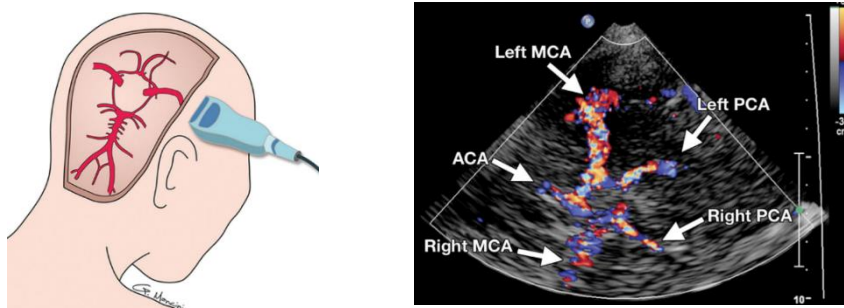


Figura 2. Ecografia transtemporal com doppler mostrando o fluxo sanguíneo no Polígono de Willis. Adaptado de *Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. Radiographics. 2013*⁵¹

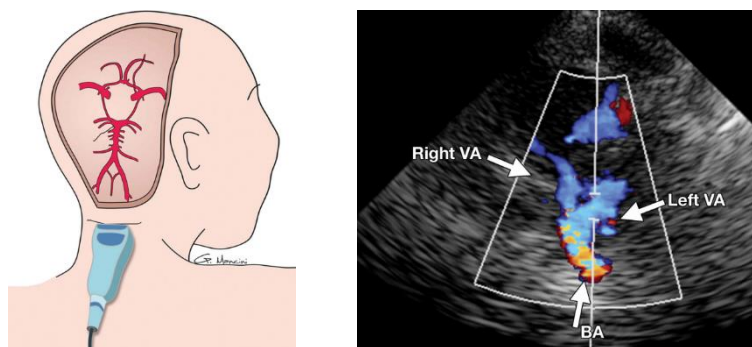


Figura 3. Ecografia suboccipital com doppler mostrando o fluxo sanguíneo da circulação cerebral posterior. Adaptado de *Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. Radiographics. 2013*⁵¹

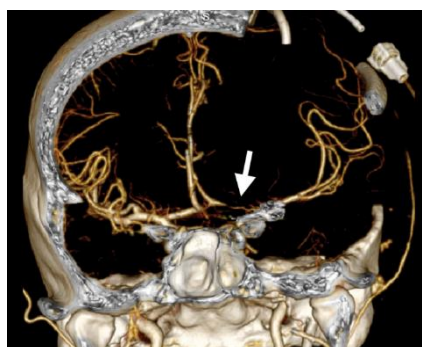


Figura 4. Reconstrução tridimensional de angiografia por TC mostrando estenose severa da ACM. Adaptado de *Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. Radiographics. 2013*⁵¹

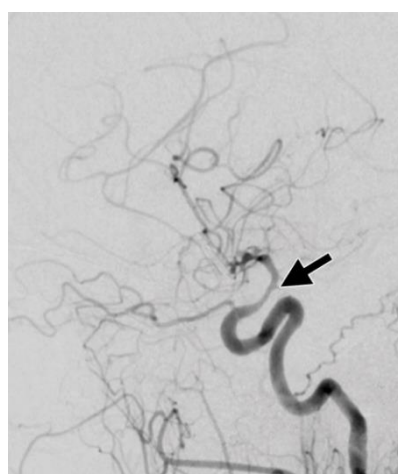


Figura 5. Angiografia convencional mostrando estenose da ACM direita proximal. Adaptado de *Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. Radiographics. 2013*⁵¹

O estudo SONIA (Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis) foi um estudo prospectivo, multicêntrico, destinado a validar a capacidade do DTC e do ARM para diagnosticar a aterosclerose intracraniana em comparação com a angiografia por cateter. No entanto o gold standart permanece a angiografia com cateter que é um teste mais caro e pode causar AVC, portanto, os clínicos geralmente dependem dos resultados de testes não invasivos para avaliar indivíduos com suspeita de aterosclerose intracraniana.²⁵

Ao contrário da estenose da ACI, não existe tratamento preconizado para a EIC. As principais opções são terapias médicas e endovasculares. O melhor tratamento médico inclui controle dos fatores de risco e terapia antitrombótica.

Embora múltiplos estudos tenham demonstrado benefício para revascularização cirúrgica para certos grupos com estenose extracraniana, a abordagem mais eficiente dos vasos intracranianos estenóticos tem sido menos facilmente definida.²⁶

Neste trabalho, foram analisados vários estudos pertinentes sobre as melhores estratégias médicas e procedimentos endovasculares que moldaram as diretrizes atuais.

Tratamento

Os recentes grandes ensaios clínicos sobre ASIC, que avaliaram a eficácia da anticoagulação e do *stent* para prevenir o tromboembolismo e restabelecerem o compromisso hemodinâmico, não conseguiram reduzir eventos vasculares maiores em doentes com ASIC. Esses ensaios mostraram, no entanto, a importância do controle ótimo de fatores de risco para reduzir eventos vasculares maiores nesses doentes.²⁷

Hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e tabagismo são fatores de risco associados à ASIC. As diferenças nos fatores de risco entre ASIC e ASEC foram objeto de debate e a dislipidemia parece estar mais intimamente associada ao ASEC, enquanto a hipertensão avançada, síndrome metabólica ou diabetes pode estar mais intimamente associada à ASIC. De acordo com um estudo que utilizou os dados do ensaio WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic intracranial Disease trial), a dislipidemia, a síndrome metabólica e a diabetes foram mais frequentes na ASIC grave do que na ASIC leve/moderada. Assim, esses fatores de risco devem ser modificados de forma agressiva para a prevenção primária e secundária do AVC em doentes com ASIC.^{28,29}

No passado, o controle dos fatores de risco não terá sido efetivamente considerado nos ensaios clínicos da ASIC. No entanto, o recente ensaio clínico SAMMPRIS (*Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing recurrent Stroke trial*) foi desenvolvido para avaliar se a angioplastia transluminal percutânea e *stenting* combinada com tratamento médico agressivo é mais eficaz do que apenas o tratamento médico agressivo em doentes em alto risco. Este ensaio clínico, que começou a 25 de novembro de 2008, foi interrompido por questões de segurança a 5 de abril de 2011 porque a taxa de AVC e morte aos 30 dias eram elevadas no grupo PTAS.³⁰ Neste ensaio foram incluídos doentes com estenose angiograficamente verificada de 70-99% de uma artéria intracraniana major e com sintomas recentes, definidos em SAMMPRIS como AIT ou AVC não-incapacitante dentro de 30 dias após estenose. Ambos os grupos de estudo receberam o mesmo tratamento médico, composto por clopidogrel, 75 mg/dia, durante 90 dias; aspirina, 325 mg/dia, ao longo do ensaio; e controle dos fatores de risco. Sendo o objetivo do colesterol LDL <70 mg/dL e a pressão arterial <140 mmHg (<130/80 mmHg em diabéticos).²⁶ O SAMMPRIS abriu uma nova era para o tratamento da ASIC sintomática, mostrando um impacto impressionante na terapia médica intensiva no prognóstico da doença.

Controlo dos fatores de risco

O controlo dos fatores de risco deve ser enfatizado em doentes com aterosclerose intracraniana sintomática. Como referido anteriormente uma análise da relação entre controle de fatores de risco e o resultado do SAMMPRIS mostrou que a pressão arterial sistólica <140 mmHg (<130 em diabéticos), colesterol LDL <70 mg/dL e exercício moderado foram os preditores mais importantes da evolução da ASIC.³¹

Num recente estudo observacional prospetivo envolvendo 50 doentes de AVC agudo com ASIC sintomática ($\geq 70\%$), a terapia médica intensiva durante 12 meses com alvos terapêuticos de colesterol LDL <70 mg/dL, HbA1c <6,5% e PAS <140 mmHg pode-se observar resultados relativamente bons em termos de progressão da ASIC: regressão ocorreu em 49% dos doentes, quiescência em 43% e progressão em 8%.³² Estes resultados parecem ser superiores aos do TOSS (Trial of cilostazol in Symptomatic intracranial arterial Stenosis), em que com apenas aspirina houve regressão em 15% e progressão em 29%, e que com aspirina e cilostazol houve regressão em 24% e progressão em 7% ao longo de 6 meses.³⁸ Esses resultados sugerem mais uma vez que o controle rigoroso dos fatores de risco é importante no controlo da ASIC.

A hipertensão é um fator de risco importante para a aterosclerose intracraniana, tornando o controlo rigoroso da pressão arterial (PA) uma estratégia importante para o seu controlo. No entanto, a intensidade da redução da pressão arterial para a prevenção secundária do AVC ainda não está clara nestes casos. Embora o controlo estrito da PA seja geralmente recomendado, alguns médicos acreditam que o controlo da PA possa ser necessário nesses doentes para proteger contra hipoperfusão.³⁴ Analisando o ensaio WASID, pudemos verificar que o risco de AVC isquémico aumentava significativamente consoante o aumento da PAS média e a PAD média durante o período de estudo. O aumento do risco de acidente vascular cerebral com o aumento da PAS foi direcionado pela maior PAS (≥ 160 mm Hg) em doentes que aumentaram significativamente o risco de AVC no território da ASIC. O risco acrescido de AVC no território relevante foi observado com a elevação da PAS e PAD nos doentes com estenose moderada (<70%) e grave ($\geq 70\%$). Portanto, os autores argumentaram que em doentes com ASIC, o controlo estrito da pressão arterial é importante e não há necessidade de manter a pressão arterial elevada em nenhum desses doentes.^{30,34}

Mais recentemente, o estudo TOSS igualmente examinou a relação entre a PAS média e a progressão da ASIC no qual se definiu como havendo progressão comprovada com Angiografia por RM no seguimento de 7 meses.³⁵

Assim, tanto o estudo WASID como o TOSS indicam que a PAS média elevada (≥ 160 mm Hg) está intimamente associada a um alto risco de AVC recorrente e progressão da ASIC.^{29,34} Igualmente um estudo anterior baseado em autópsias mostrou que a PA diastólica alta está também associada à aterosclerose nas grandes artérias intracranianas.³²

Em 2017 foi realizado um estudo que comparava a associação entre a PAS e a estenose aterosclerótica intracraniana sintomática, para isso foram analisados 402 voluntários com AVC isquémico recente relacionado a ASIC sintomática. Neste estudo pudemos observar que, em comparação com uma PAS média de 120 a 139 mm Hg, a PAS muito alta (> 160 mm Hg) estava associada a um risco 8 vezes maior de progressão rápida da ASIC. Essas descobertas foram independentes de vários tratamentos dos fatores de risco com fármacos anti-hipertensivos, agente antiplaquetário (i.e. cilostazol) e estatinas.³⁵ Este estudo não mostrou diferença significativa na progressão da ASIC entre o grupo de PAS normal/alta e o grupo de PAS alta, cujo achado entra em conflito com o facto de que uma PA elevada >140/90 mm Hg foi associada com o aumento do risco de AVC no território da ASIC e acidente vascular cerebral global.²⁷ Esta associação nula entre o grupo de PAS alta e a progressão da ASIC pode ser devida ao efeito benéfico decorrente da redução significativa da PA. Deve-se notar que os resultados não devem ser interpretados de modo a que a PAS seja o preditor mais importante da progressão do ASIC, mas um componente-chave de uma estratégia de controlo global para mitigar a progressão da patologia. No entanto, como a PAS elevada (≥ 140 mmHg) foi associada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral recorrente em doentes com AVC não cardioembólico ou ASIC, os resultados suportam níveis consistentes de PAS <140 mmHg após um acidente vascular cerebral recente por ASIC.³⁶

As diretrizes atuais enfatizam a terapêutica com estatinas para redução das dislipidemias com o intuito de reduzir o risco de AVC aterosclerótico. No estudo WASID, antecedentes de transtorno lipídico foram associados de forma independente a estenose grave³⁷, o que ilustra a importância da terapia hipolipidemiante em doentes com ASIC.²⁸

A redução do colesterol com estatinas mostrou ter efeitos protetores contra a aterosclerose da artéria coronária, carotídea e intracraniana. Os resultados de vários ensaios clínicos suportam uma diminuição significativa nos eventos vasculares em grupos de doentes tratados com estatinas.³⁷ O uso prévio de estatinas tem sido associado à preservação da integridade microvascular e redução da incidência de rutura da placa aterosclerótica. No entanto, atualmente existe uma escassez de dados sobre os efeitos do uso prévio de estatinas em doentes com aterosclerose intracraniana sintomática.

O estudo STAMINA-MRI (Statin Treatment in Acute Ischemic Stroke Patients With Intracranial Atherosclerosis trial), que está a decorrer (NCT02458755), avalia a eficácia do tratamento com altas doses de estatinas na estabilização da placa aterosclerótica intracraniana. Neste estudo, onde foram submetidos a RM de alta resolução 136 voluntários com enfartes agudos causados por AVC, pôde-se observar a importância do tratamento prévio com estatinas para diminuir grandes enfartes corticais em doentes com doença aterosclerótica intracraniana. No entanto, ocorreram eventos cerebrovasculares em utilizadores de estatinas em altas doses, predominantemente do tipo oclusivo de ramo, e sua gravidade neurológica foi comparável à

dos que não tomavam estatinas. Pesquisas mais aprofundadas sobre o desenvolvimento de estratégias preventivas para AVC oclusivo de ramo são necessárias.³⁵

O teste Treat-Stroke-To-Target (TST) que está igualmente a decorrer (NCT01252875) abrange 3 760 voluntários com AVC isquêmico nos 3 meses anteriores ou AIT até aos 15 dias anteriores com evidências de doença vascular aterosclerótica. Estes doentes foram randomizados para manter um nível de colesterol LDL <70 mg/dL e serão acompanhados durante pelo menos 12 meses. O desfecho primário é a ocorrência de AVC isquêmico não fatal, EAM não fatal e qualquer morte vascular. Em parte, porque doentes caucasianos (franceses) e asiáticos (coreanos) foram incluídos e porque a localização da aterosclerose é documentada de forma obrigatória no protocolo, espera-se que o resultado do estudo possa fornecer uma resposta sobre se o alvo terapêutico do colesterol LDL deve variar de acordo com diferentes etnias (caucasianos versus asiáticos) e diferentes locais de aterosclerose (ASIC vs ASEC).²⁸

Tratamento Antitrombótico

Para doentes com ASIC sintomática, os agentes antitrombóticos são o principal suporte terapêutico. A aspirina é o antiplaquetário mais utilizado no mundo. No entanto, quando é utilizada isoladamente em doentes sintomáticos com ASIC, verificou-se recorrência de AVC numa taxa anual de 4-19%.²⁸ Portanto, o uso de antiplaquetários combinados tem sido considerado uma estratégia melhor para ASIC sintomática, especialmente no estadio inicial do AVC quando o risco de recorrência é particularmente alto.

Teoricamente, a adição de agentes antiplaquetários com diferentes mecanismos pode bloquear as diversas vias de ativação plaquetária e resultar numa inibição mais completa. Por outro lado, a terapia dupla antiplaquetária provavelmente aumentará o risco de hemorragia.

Em 2010 foi iniciado um estudo randomizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado por placebo para testar um regime antiplaquetário agressivo em doentes com AVC agudo *minor* ou AIT. Esse estudo denominado CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events trial) testou a hipótese de que 3 meses de tratamento com uma combinação de clopidogrel e aspirina, em comparação com a aspirina isoladamente, reduziriam o risco de AVC recorrente entre os doentes com AIT agudo de alto risco ou AVC isquémico minor.³⁸ Os resultados mostraram que o desfecho primário (AVC em 90 dias) ocorreu em 8,2% dos doentes no grupo clopidogrel mais aspirina, em comparação com 11,7% do grupo de aspirina em monoterapia. Não houve diferença na taxa de hemorragia grave entre os dois grupos. Portanto, a combinação de clopidogrel e aspirina parece ser superior à aspirina em monoterapia para reduzir o risco de AVC no estadio inicial em doentes com AIT ou AVC minor sem risco aumentado de hemorragia.²⁸

O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase 3, tem função antiplaquetária e efeitos vasodilatadores, e demonstrou ser eficaz na prevenção secundária do AVC. Também pode prevenir a ocorrência de reestenose após angioplastia coronária e *stent* e reduzir o crescimento de espessura da íntima-média carotídea em doentes diabéticos. Com base nesses resultados, foi hipotetizado que o cilostazol pudesse reduzir a progressão da ASIC e prevenir eventos isquémicos. Para se poder comprovar isso, foi realizado em 2005 um ensaio clínico, o TOSS (Trial of cilostazol in Symptomatic intracranial arterial Stenosis) para investigar a eficácia e segurança do cilostazol na prevenção da progressão contra ASIC sintomática aguda.³³ O TOSS estudou aleatoriamente 135 voluntários coreanos com ASIC aguda sintomática em um grupo de cilostazol e num grupo com placebo. A aspirina (100 mg/dia) foi adicionalmente administrada a todos os doentes. O grau de estenose foi avaliado no momento da inscrição e aos 6 meses após o tratamento com ARM e Doppler transcraniano. A progressão da ASIC ocorreu em 6,7% do grupo de cilostazol mais aspirina e em 28,8% do grupo de

monoterapia com aspirina. Além disso, a taxa de regressão foi maior no grupo cilostazol (24,4%) do que no grupo placebo (15,4%).

No ensaio TOSS, a aspirina mais cilostazol foi mais eficaz do que a aspirina em monoterapia na prevenção da progressão.²⁷ Portanto, o cilostazol parece ser eficaz na prevenção da progressão da estenose em doentes com ASIC sintomática. O estudo TOSS tem como limitações o pequeno número de doentes, o facto de serem todos coreanos e, o mais importante, o desfecho principal ser a progressão da ASIC e não o desfecho clínico. Apesar dessas limitações, o cilostazol é hoje amplamente usado em algumas partes do mundo (principalmente na Ásia). Foi demonstrado anteriormente que a estenose das artérias intracranianas avança frequentemente, o que pode representar um evento muito mais grave do que a estenose das artérias extracranianas. Ao contrário das artérias extracranianas, os distúrbios hemodinâmicos causados pela ASIC não podem ser compensados pela circulação colateral através do Polígono *de Willis*. Portanto, existe uma estreita associação entre a progressão da ASIC e a recorrência clínica de AVC.

Um estudo efetuado em 2013 quis testar a eficácia do Ticagrelor. Este ensaio clínico denominado de SOCRATES (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes study), avaliou 13 199 voluntários com AVC isquémico não cardiogénico não grave ou AIT de alto risco. Estes doentes receberam aleatoriamente tanto o ticagrelor quanto a aspirina dentro de 24 horas desde o evento. O desfecho primário foi o momento da ocorrência de AVC, EAM ou morte. Durante 90 dias de tratamento, ocorreu um evento primário em 442 dos 6 589 doentes (6,7%) tratados com ticagrelor versus 497 dos 6 610 doentes (7,5%) tratados com aspirina. O AVC isquémico ocorreu em 385 doentes (5,8%) tratados com ticagrelor e 441 doentes (6,7%) tratados com aspirina.³¹ Embora a taxa de efeitos adversos graves não tenha diferido significativamente entre os grupos de ticagrelor e aspirina, a interrupção do tratamento do estudo foi mais comum entre os doentes que receberam ticagrelor. Esta diferença deveu-se principalmente à dispneia, que é um efeito adverso conhecido do tratamento com ticagrelor. Outras causas da maior taxa de descontinuação no grupo ticagrelor foram pequenos eventos hemorrágicos. Em conclusão, neste estudo que envolveu doentes com AVC isquémico agudo ou AIT, o ticagrelor não foi considerado superior à aspirina na redução do risco de AVC, EAM ou morte. No entanto, o ticagrelor pode ser eficaz em certos grupos de doentes com AVC, especialmente aqueles com AVC aterosclerótico.

Em um sub-estudo de SOCRATES, os investigadores examinaram a eficácia do ticagrelor em doentes com AVC aterotrombótico ipsilateral. Entre 3 081 desses doentes, AVC, EAM ou morte ocorreram dentro de 90 dias em 103 (6,7%) de 1 542 doentes com estenose ipsilateral no grupo ticagrelor e 147 (9,6%) de 1 539 doentes com estenose ipsilateral no grupo aspirina.²⁷ Assim, o ticagrelor pode ser superior à aspirina na prevenção de AVC, EAM ou morte aos 90 dias especificamente em doentes com estenose aterosclerótica sintomática ipsilateral. Infelizmente, a localização da aterosclerose cerebral não foi cuidadosamente examinada

neste estudo e falta informação sobre sua eficácia em doentes com ASIC. Assim, a eficácia global do ticagrelor em doentes com ASIC continua a ser estabelecida.

O Vorapaxar é um antagonista potente e seletivo dos recetores de plaquetas ativadas por proteases (PAR-1), uma nova classe de agente antiplaquetário. Em um estudo de 26 449 doentes com história de EAM, AVC isquémico ou doença arterial periférica, o vorapaxar, em comparação com um placebo, reduziu significativamente a ocorrência de morte por causas cardiovasculares, EAM ou AVC aos 3 anos.³⁹ No entanto, em um subsequente sub-estudo envolvendo doentes com história de AVC isquémico, o benefício do vorapaxar sobre o placebo não foi documentado.⁴⁰ Outros estudos são necessários para examinar os possíveis efeitos deste medicamento em doentes com ASIC sintomática.

Tratamento Anticoagulante

A anticoagulação (varfarina) não é amplamente utilizada, uma vez que não é mais eficaz do que a aspirina e acarreta elevado risco de hemorragia. No entanto, o fracasso da terapêutica com varfarina foi derivado principalmente à elevada incidência de hemorragia e não à falta de eficácia.

O ensaio clínico Wasid foi efetuado em 2005 devido à incerteza quanto à terapêutica antitrombótica ideal para a estenose intracraniana. Sendo então realizado um ensaio clínico para comparar a eficácia da aspirina com a da varfarina em doentes com ASIC. Foram incluídos neste ensaio voluntários que previamente tenham tido um AIT ou um AVC isquémico associado a uma estenose, angiograficamente determinada, de 50-99% da ACI intracraniana, artéria cerebral média, artéria vertebral intracraniana ou artéria basilar. Os voluntários foram randomizados para receber varfarina (INR 2.0-3.0) ou aspirina (1300 mg por dia).²⁸ No total, 569 doentes foram randomizados para os dois tratamentos. O ensaio foi interrompido após 1,8 anos, devido à segurança do grupo tratado com varfarina, como evidenciado por uma taxa de mortalidade maior (9,7 vs 4,3%) e taxa de hemorragia maior (8,3 vs 3,2%). Além da maior taxa de efeitos adversos no grupo da varfarina, não houve diferença significativa na recorrência do AVC isquémico.²⁷ Podendo, portanto, concluir que a varfarina foi associada a taxas significativamente mais elevadas de eventos adversos e não forneceu nenhum benefício sobre a aspirina neste ensaio. A aspirina deve ser usada preferencialmente à varfarina em doentes com EIC.²⁶

Uma vez que os novos anticoagulantes orais têm eficácia comparável e estão associados com complicações hemorrágicas significativamente menores do que a varfarina, estes podem ser utilizados em doentes com ASIC. De fato, o estudo WASID mostrou que em doentes cuja relação internacional normalizada (INR) foi mantida dentro da janela terapêutica ideal (2.0-3.0), o risco de AVC reduziu de 24,9 % para 5,1% ao ano entre aqueles cujo INR era <2,0 e o risco de hemorragia major foi de 3,5% ao ano em comparação com 15,2% para aqueles cujo INR variou entre 3,1 e 4,4.²⁸ Estes resultados sugerem que os benefícios da varfarina podem ser maximizados quando a janela terapêutica ideal é mantida. Infelizmente, os NOACs ainda não foram testados em doentes com AVC não cardiogénico. Considerando o risco relativamente alto de AVC recorrente em doentes sintomáticos com ASIC, estudos futuros que comparem a eficácia de NOACs e antiplaquetários devem ser realizados em doentes com ASIC. Os NOACs são promissores, mas o seu uso não foi amplamente investigado em ensaios clínicos.

Tratamento Endovascular

Apesar do tratamento médico ótimo, existem doentes que não respondem a este tipo de tratamento. Havendo, portanto, a necessidade de recorrer a procedimentos endovasculares para doentes refratários.

Houve dois grandes ensaios clínicos randomizados que avaliaram os resultados relacionados com a angioplastia intracraniana e o tratamento por *stent* versus tratamento médico - o SAMMPRIS (*Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing recurrent Stroke trial*) e o VISSIT (*Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Stroke Therapy trial*). Ambos incluíram doentes com AIT ou AVC nos 30 dias anteriores causados por estenose intracraniana grave (70-99%) e incluíram tratamento médico semelhante, no entanto diferiam no dispositivo para o tratamento endovascular. O VISSIT incluiu doentes que tenham EIC sintomática (70% - 99%) envolvendo as artérias carótidas internas, ACM, AV intracraniana enquanto que o SAMMPRIS incluiu doentes cuja estenose se situava na ACI, ACM, AV e AB.^{41,42}

Relativamente aos dispositivos usados, o SAMMPRIS *trial* usou o *stent* auto-expansível Wingspan, enquanto a VISSIT usou o *stent* VITESSE expandido por balão. Em resumo, a administração médica utilizada em ambos os ensaios foi a terapia antiplaquetária dupla com aspirina 81-325 mg por dia, juntamente com o clopidogrel 75 mg nos primeiros 90 dias, seguido de monoterapia com aspirina apenas durante a duração do estudo. Os alvos de pressão arterial estabelecidos foram PAS <140 mmHg (<130 mm Hg em doentes diabéticos no SAMMPRIS) e metas de LDL <70 mg/dL no SAMMPRIS e <100 mg/dL no VISSIT.^{30,43} Além disso, a SAMMPRIS incluiu um programa de modificação de estilo de vida focado na cessação tabágica, no controlo de peso e o incentivo ao exercício físico.

Ambos, SAMMPRIS e VISSIT, foram interrompidos antecipadamente devido ao risco perioperatório mais elevado do que o esperado nos grupos de *stent* e taxas de AVC muito inferiores às esperadas no grupo de tratamento médico.

Para o SAMMPRIS, a redução absoluta do risco de AVC na terapia médica foi de 8,9% aos 30 dias e de 9% aos 3 anos.³⁰ Os dados da VISSIT mostraram uma taxa maior do que esperado de eventos perioperatórios no grupo do *stent*, 24,1% dentro de 30 dias e 36,2% no seguimento de 1 ano versus 9,4% e 15,1% no grupo médico, com uma diferença absoluta de 14,7% e 21,1%, respectivamente.⁴³

Embora o mau resultado do *stent* tenha sido conduzido pelas altas taxas de AVC aos 30 dias em ambos os ensaios (10,3% de AVC isquémicos e 4,5% AVC hemorrágicos no SAMMPRIS, 17,2% de AVC isquémico e 8,6% de AVC hemorrágico no VISSIT), os resultados a longo prazo em ambos os ensaios não mostraram qualquer benefício do *stent* além do período perioperatório.^{30,43} Além disso, uma análise do SAMMPRIS não conseguiu mostrar qualquer subgrupo de doentes com ASIC que beneficiaram significativamente do *stent*, mesmo aqueles com risco particularmente alto de AVC em terapia médica agressiva.⁴⁴

Seria razoável que o tratamento das áreas de estenose na circulação intracraniana com angioplastia e *stent*, melhorando assim o calibre vascular no segmento estenótico, fosse mais benéfico do que a terapia médica sozinha. Teoricamente, a angioplastia e o *stent* aumentam o fluxo sanguíneo e diminuem a incidência de enfartes da área secundária à isquemia cerebral crônica por hipoperfusão.

Os primeiros relatórios de *stent* para a ASIC mostraram resultados promissores para este fim, e *stents* metálicos, *stents* em balão, e *stents* com libertação de fármacos foram avaliados para este propósito.⁴⁴ O SAMMPRIS recebeu uma grande atenção na literatura porque demonstrou evidências convincentes de que o controlo médico isolado seria superior à angioplastia e *stenting* - com o grupo de angioplastia/*stent* com uma taxa de AVC de 14,7% aos 30 dias em comparação com 5,8% no grupo de controlo médico agressivo. O estudo foi criticado por uma série de fatores, incluindo a inexperiência dos intervencionistas que executaram os procedimentos e um período de acompanhamento inicial relativamente breve, incapaz de produzir resultados a longo prazo que poderiam conferir mais benefícios à intervenção.⁴⁵ O seguimento a longo prazo dos voluntários que foram incluídos no ensaio antes da interrupção do mesmo não demonstrou diferença entre os dois grupos em termos de taxa de recorrência de AVC e mortalidade aos 3 anos.³⁰ Além disso, a maioria das complicações do ensaio que levaram a AVC inicial ou hemorragia intracraniana ocorreu em doentes tratados pelos intervencionistas mais experientes (aqueles que realizaram dez ou mais *stents* em comparação com o mínimo de três necessários para a participação no estudo). Com o estudo agora concluído após o acompanhamento a longo prazo, o consenso atual é o contínuo controlo médico agressivo em doentes com ASIC, com *stent* realizado apenas em situações de falha do tratamento médico.⁴⁴

Após a divulgação dos resultados do estudo SAMMPRIS, a US Food and Drug Administration emitiu um relatório que reduz as indicações para o uso do Sistema de *Stent Wingspan* para estenose intracraniana. As indicações atuais são para doentes com idade entre 22 e 80 anos com 70% a 99% de estenose intracraniana. Os doentes devem ter tido pelo menos dois acidentes vasculares cerebrais relacionados com a estenose intracraniana apesar do controle médico máximo e deve ter passado pelo menos 7 dias do AVC mais recente. Os doentes que atendem a esses critérios são elegíveis para angioplastia e *stent*.

Mais recentemente um estudo que incluiu 300 voluntários foi estabelecido como o primeiro registo multicêntrico, prospetivo e endovascular com *stent* para ASIC sintomática na China. Este estudo teve critérios mais rigorosos de seleção de doentes do que os registos previamente descritos, incluindo parâmetros sobre o comprimento da lesão e o diâmetro do vaso alvo e exigência de que as lesões sejam atribuíveis a hipoperfusão no território da artéria abrangida. Os neurointervencionistas receberam mais liberdade ao escolher o dispositivo usado para o procedimento com opções de *stent* expansível com balão ou pré-dilatação com balão para inserção de *stent* auto-expansível com base nas características do

doente e na preferência do cirurgião. Além disso, geralmente houve um atraso na colocação do *stent* por um tempo recomendado de pelo menos 3 semanas após o último evento antes do procedimento.⁴⁶ Neste estudo, o controle médico foi semelhante ao SAMMPRIS onde foram usados agentes antiplaquetários duplos durante 90 dias, além de alvos semelhantes para pressão arterial sistólica (<130 mm Hg para doentes diabéticos e <140 mm Hg para todos os outros), alvos de LDL <70 mg/dL, e modificação do estilo de vida, incluindo cessação tabágica, aconselhamento sobre obesidade e estilos de vida sedentários. O objetivo deste estudo era identificar o subgrupo de doentes com ASIC sintomática que poderiam beneficiar de *Stent* Intracraniano. Este estudo diferiu dos registros de Wingspan e do ramo endovascular do SAMMPRIS e VISSIT nas seguintes características. Primeiro, o estudo foi realizado numa época em que havia mais do que um dispositivo disponível para o tratamento da estenose intracraniana e em que os cirurgiões ganharam experiência substancial usando esses dispositivos. Todos os cirurgiões neste estudo usaram esses dispositivos para tratar a aterosclerose intracraniana durante mais de 2 anos, aprenderam com a literatura publicada e com a sua própria experiência. Em segundo lugar, os cirurgiões foram autorizados a escolher entre dois *stents* diferentes com base na anatomia vascular, morfologia da lesão e seu próprio julgamento. Em terceiro lugar, este estudo foi limitado a doentes com sintomas de hipoperfusão. O registo Wingspan e o estudo SAMMPRIS mostraram um alto grau de estenose residual e uma elevada taxa de reestenose, o que poderia ter contribuído para a elevada taxa de eventos no grupo do tratamento endovascular do estudo SAMMPRIS. A nova abordagem da angioplastia agressiva resultou num grau muito mais baixo de estenose residual do que os estudos anteriores, mas não aumentou a taxa de complicações do procedimento. A estenose residual mais baixa poderia oferecer maiores benefícios a longo prazo. Em contraste com o resultado dos ensaios SAMMPRIS e VISSIT após 30 dias (14,7% e 24,1% respetivamente), apenas 4,3% dos doentes apresentaram AVC ou AIT neste estudo.⁴⁶ Vários fatores podem ter contribuído para as baixas taxas de eventos e alta taxa de revascularização bem sucedida observada neste registo. Além disso, os cirurgiões neste estudo tiveram a opção de usar *stent* expansível com balão ou *stent* auto-expansível para maximizar a taxa de sucesso e minimizar as complicações do procedimento. Tanto os *stents* expansíveis com balão como os auto-expansíveis têm seus prós e contras. Por exemplo, os *stents* expansíveis com balão são mais rígidos e difíceis de navegar ao longo dos vasos tortuosos, enquanto que os *stents* auto-expansíveis têm força radial mais baixa, portanto, menos propícios em conseguir uma boa revascularização das lesões calcificadas. Diferentes dispositivos podem ser mais adequados para diferentes acessos vasculares e morfologia da lesão.

A maioria dos AVC perioperatórios observados no estudo SAMMPRIS trataram-se de acidentes vasculares isquémicos por perfurações locais, hemorragia intraparenquimatosa e hemorragia subaracnóidea.⁴⁷ Dentro destes a maioria das perfurações ocorreram através do efeito “snow-plowing” (empurrando a placa aterosclerótica para os vasos durante a dilatação do balão ou a colocação do *stent*).^{30,48} Enquanto o efeito “snow-plowing” provavelmente permanecerá com

qualquer outro tipo de intervenção, o potencial de novas tecnologias ou procedimentos endovasculares deverão ser modificados para mitigar esses efeitos e permitir melhores resultados da terapia endovascular.

Os avanços no *stent* intracraniano deverão incluir avanço técnico adicional dos dispositivos utilizados. Os *stents* de liberação de fármacos demonstraram ser eficazes na redução da taxa de reestenose em comparação com os *stents* metálicos. A reestenose também é um problema comum na população de *stent* intracraniano com incidência até 30%.⁴⁹

Foram realizados estudos limitados que avaliam o SLF na população com estenose intracraniana. No entanto em 2013 foi realizado um estudo prospectivo em que foram analisados 11 doentes submetidos à colocação de SLF intracraniano. Descobriram que apenas 1 doente dos 9 que completaram o seguimento imagiológico apresentava reestenose, no entanto esta tinha resolvido no seguimento subsequente após a mudança do regime antiplaquetário. Embora estes testes tenham resultados favoráveis serão necessários estudos maiores que sustentem seu benefício em relação à prática atual. Outros avanços, como *stents* bioreabsorvíveis e *stents* biológicos estão surgindo na literatura cardíaca, sendo promissores e com potencial benéfico na população de estenose intracraniana. Estes últimos podem reduzir complicações como neoaterosclerose e reestenose, melhorando assim os resultados a longo prazo do *stent* intracraniano.⁵⁰

Conclusão e Perspetivas futuras

Apesar da alta prevalência de ASIC em todo o mundo, os ensaios clínicos com foco na ASIC foram raros e estudos clínicos ativos adicionais são necessários. Conforme discutido anteriormente, os NOACs devem ser examinados quanto à sua eficácia na prevenção secundária do AVC em doentes com ASIC, uma vez que oferecem anticoagulação efetiva com diminuição da ocorrência de complicações hemorrágicas em comparação com a varfarina. Embora o cilostazol tenha sido considerado eficaz na prevenção da progressão da ASIC, o seu efeito nos resultados clínicos ainda precisa ser testado através de ensaios maiores. Ticagrelor é um dos medicamentos promissores que devem ser testados em doentes sintomáticos com ASIC. O teste de várias combinações de antiplaquetários com diferentes mecanismos básicos (por exemplo, cilostazol plus clopidogrel) também pode fornecer informações valiosas. Finalmente, estudos sobre a duração dos anti-plaquetários duplos devem ser realizados, dado que o benefício desta terapia a longo prazo pode ser contrariado pelo aumento potencial da incidência de complicações hemorrágicas.

A Angioplastia transluminal percutânea e *Stenting* ainda não demonstrou ser segura e mais eficaz do que o tratamento médico para o controlo da ASIC. Embora estudos recentes tenham sugerido que a PTAS seja segura e que possui um potencial papel terapêutico em doentes bem selecionados de alto risco que sofreram um mau resultado no tratamento médico, a PTAS só emergirá como o tratamento padrão para esses doentes se demonstrado ser superior ao tratamento médico em ensaios randomizados.

Os novos avanços nos *stents* de libertação de fármacos, nos *stents* bioreabsorvíveis e nos *stents* biológicos são promissores e têm potencial benéfico na população com ASIC.

Bibliografia

1. Arenillas JF, López-Cancio E, Wong KS. Biomarkers, Natural Course and Prognosis. 2017;40:93-108.
2. Kim JS. Intracranial Atherosclerosis : Where Are We Now ? 2017;19(3):247-8.
3. Al L et. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th. Harrison's Princ Intern Med. 2015;857-61.
4. González RG. Acute Ischemic Stroke. 2011.
5. Adams HP, Biller J. Classification of Subtypes of Ischemic Stroke: History of the Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment Classification. Stroke. 2015;46(5):e114-7.
6. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
7. Holmstedt C a, Turan TN, Chimowitz MI, Do CAH, Marc P, Mbchb IC, et al. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol. 2013;12(11):1106-14.
8. Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis. Lancet. 2014;383(9921):984-98.
9. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. Neurology. 2007;68(24):2099-106.
10. Komotar RJ. Update on the natural history of intracranial atherosclerotic disease: A critical review. World J Radiol. 2010;2(5):166.
11. Bang OY, Kim JW, Lee JH, Lee MA, Lee PH, Joo IS, et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. Neurology. 2005;65(2):296-8.
12. Bang OY, Saver JL, Ovbiagele B, Choi YJ, Yoon SR, Lee KH. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. Neurology. 2007;68(22).
13. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2007;18(0957-9672):263-70.
14. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines. Am J Cardiol. 2008;101(12 SUPPL.).
15. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499-511.
16. Massot A, Pelegri D, Penalba A, Arenillas J, Boada C, Giralt D, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 testing usefulness among patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease. Atherosclerosis. 2011;218(1):181-7.

17. Arenillas JF, Álvarez-Sabín J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira Á, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2003;34(10):2463-8.
18. Xie D, Deng L, Liu X, Li J, Zhang Y. Role of high sensitivity C-reactive protein and other risk factors in intracranial and extracranial artery occlusion in patients with ischaemic stroke. *J Int Med Res*. 2015;43(5):711-7.
19. Arenillas JF, Álvarez-Sabín J, Molina CA, Chacón P, Fernández-Cadenas I, Ribó M, et al. Progression of symptomatic intracranial large artery atherosclerosis is associated with a proinflammatory state and impaired fibrinolysis. *Stroke*. 2008;39(5):1456-63.
20. 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(6):963-74.
21. Kang D-W, Kwon SU, Yoo S-H, Kwon K-Y, Choi CG, Kim SJ, et al. Early recurrent ischemic lesions on diffusion-weighted imaging in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Arch Neurol [Internet]*. 2007;64(1):50-4.
22. Komotar RJ. Update on the natural history of intracranial atherosclerotic disease: A critical review. *World J Radiol*. 2010;2(5):166.
23. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and tia. *Stroke*. 2009;40(12):3834-40.
24. Yang W-J, Wong K-S, Chen X-Y, Chen X. Special Review Intracranial Atherosclerosis: From Microscopy to High-Resolution Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke [Internet]*. 2017;19(3):249-60.
25. Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, Lynn M, Chimowitz MI, Sarafin J, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial. *Neurology*. 2007;68(24):2099-106.
26. Carvalho M, Oliveira A, Azevedo E, Bastos-Leite AJ. Intracranial arterial stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(4):599-609.
27. Hoak DA, Lutsep HL. Management of Symptomatic Intracranial Stenosis. *Curr Cardiol Rep. Current Cardiology Reports*; 2016;18(9):1-7.
28. Kim JS, Bang OY. Medical Treatment of Intracranial Atherosclerosis: An Update. *J Stroke*. 2017;19(3):261-70.
29. Howlett-smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Ph D, Frankel MR, Levine SR, et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. 2005;1305-16.
30. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013;6736(13):1-9.

31. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;375(1):35-43.
32. Hannah J, Ozark S, Turan TN. Practical Approach to Management of Intracranial Atherosclerosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17(3):1-8.
33. Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: The multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke*. 2005;36(4):782-6.
34. Bang OY. Intracranial Atherosclerosis: Current Understanding and Perspectives. 2014;16(1):27-35.
35. Leung TW, Wang L, Soo YOY, Ip VHL, Chan AYY, Au LWC, et al. Evolution of intracranial atherosclerotic disease under modern medical therapy. *Ann Neurol*. 2015;77(3):478-86.
36. Park J, Ovbiagele B, Hong K, Kwon U. Association of Systolic Blood Pressure with Progression of Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis. 2017;19(3):304-11.
37. 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(8):1636-40.
38. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-9.
39. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(15):1404-13.
40. Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP, Ameriso SF, Bonaca MP, Goto S, et al. Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(3):691-8.
41. Janis LS, Pride GL, Zaidat OO, Investigators ST. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993-1003.
42. Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: The VISSIT randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(12):1240-8.
43. Wabnitz A, Chimowitz M. Angioplasty, Stenting and Other Potential Treatments of Atherosclerotic Stenosis of the Intracranial Arteries: Past, Present and Future. *J Stroke*. 2017;19(3):271-6.
44. Lutsep HL, Lynn MJ, Cotsonis GA, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, et al. Does the Stenting Versus Aggressive Medical Therapy Trial Support Stenting for Subgroups with Intracranial Stenosis? *Stroke*. 2015;46(11):3282-4.
45. Osbun JW, Kim LJ. Internal Carotid Artery Stenting for Intracranial Atherosclerosis. 2014;4(4):245-50.

46. Miao Z, Zhang Y, Shuai J, Jiang C, Zhu Q, Chen K, et al. Thirty-day outcome of a multicenter registry study of stenting for symptomatic intracranial artery stenosis in China. *Stroke*. 2015;46(10):2822-9.
47. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Rumboldt Z, Cloft HJ, Gibson D, et al. Mechanisms of stroke after intracranial angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial. *Neurosurgery*. 2013;72(5):777-95.
48. López-Cancio E, Matheus MG, Romano JG, Liebeskind DS, Prabhakaran S, Turan TN, et al. Infarct patterns, collaterals and likely causative mechanisms of stroke in symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(6):417-22.
49. Chung J-W, Hwang J, Lee MJ, Cha J, Bang OY. Previous Statin Use and High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Intracranial Atherosclerotic Plaque. *Stroke*. 2016;47(7):1789-96.
50. Park S, Lee D-G, Chung W-J, Lee DH, Suh DC. Long-term Outcomes of Drug-eluting Stents in Symptomatic Intracranial Stenosis. *Neurointervention*. 2013;8(1):9-14.
51. Kirsch JD, Mathur M, Johnson MH, Gowthaman G, Scoutt LM. *Doppler technique: Advances in transcranial Doppler US: imaging ahead. *Radiographics*. 2013;33(1):E1-14.