

Oclusão carotídea bilateral completa

Complete bilateral carotid artery occlusion

Paulo Reis Pina* João Pacheco Pereira* Cristina Branco** Francisco Silva*** José Pimenta da Graça[§]

Resumo

Os doentes com oclusão da artéria carótida interna têm sido identificados como tendo um risco aumentado para acidentes vasculares cerebrais.

Os casos de oclusão completa bilateral das artérias carótidas são raros.

Vários factores contribuem para a aterosclerose carotídea.

As consequências hemodinâmicas da obstrução do fluxo sanguíneo cerebral podem ser amenizadas pelo desenvolvimento de circulação colateral.

A este propósito, os autores apresentam um caso clínico de oclusão bilateral da carótida interna, discutindo-se a patologia aterosclerótica carotídea.

Palavras chave: artéria carótida interna, estenose carotídea, oclusão carotídea, placa de ateroma, aterosclerose, acidente vascular cerebral isquémico.

Abstract

Patients with an internal carotid artery occlusion have been identified as having an increased risk of an ischemic stroke.

Complete bilateral carotid occlusion is a rare condition.

Several risk factors are involved in the development of carotid atherosclerosis.

The hemodynamic consequences of cerebral blood flow obstruction may be reduced through

the development of collateral circulatory pathways.

To illustrate these points a clinical case is presented and some considerations are drawn about carotid atherosclerotic disease.

Key words: internal carotid artery, carotid stenosis, carotid occlusion, atheromatous plaque, atherosclerosis, ischaemic stroke.

Introdução

A estenose carotídea grave constitui o factor etiológico isolado mais importante no desenvolvimento de ictus isquémico.¹

O contributo da artéria carótida interna (ACI) extra-craniana na génese do acidente vascular cerebral isquémico (AVCI) processa-se, fundamentalmente, por um mecanismo trombo-embólico através da placa aterosclerótica localizada, sobretudo, na bifurcação carotídea.² Este facto conduz a uma oclusão arterial intra-craniana, causada por embolismo arterio-arterial ou extensão intracraniana de um trombo carotídeo, provocando uma insuficiência hemodinâmica a jusante de uma estenose grave.³

As alterações hemodinâmicas condicionam uma restrição de fluxo e de pressão, implicando uma diminuição da perfusão nas áreas do cérebro mais afastadas do local da estenose e com menor circulação colateral.⁴ Estes ictus de causa hemodinâmica geralmente têm pior prognóstico, com uma mortalidade que pode alcançar os 9%.⁵

A prevalência de doença aterosclerótica intracraniana em doentes com estenose da ACI extracraniana varia entre 20% e 50%. A doença intracraniana é um factor de risco independente para AVCI subsequentes em pacientes sintomáticos com estenose da ACI extra-craniana, tratados medicamente.⁶

Os doentes com estenoses inferiores a 80% têm baixo risco de padecer de ACVI (menos de 2%). O risco aumenta para 9,8% em doentes com estenoses compreendidas entre 80-89%, elevando-se para 14,9% nos casos de estenoses superiores a 90%.⁷

Caso clínico

Uma mulher de 41 anos, saudável, fumadora de 25 UMA (Unidades/ Maço/Ano), secretária da Administração Pública, recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por apresentar queixas de letargia, incontinência esfinteriana, parésia braquial esquerda e alteração do comportamento. Este quadro instalara-se há 48 horas, tendo sido a doente encontrada em casa, alheia em relação ao seu estado.

À entrada do SU a doente estava vigil, com desorientação tempororo-espacial. Sem défices de articulação verbal. Denotava agitação psico-motora e permanente défice de concentração, havendo amnésia anterógada. Estava estável, do ponto de vista hemodinâmico (TA= 140/80 mmHg,

*Interno do Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Neuro-Radiologia

***Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

§Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina II e Serviço de Neuro-Radiologia

Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 06.10.03

Aceite para publicação a 18.04.04

FC= 80 bpm, FR= 22 cpm), e apirética. Sem sinais meníngeos. Auscultação dos vasos do pescoço sem sopros. Auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações dignas de registo. Abdómen normal. Sem edema ou alterações tróficas periféricas. Pares cranianos normais. Detectada parésia braquial esquerda grau 4, com hipotonia e hiporeflexia distal. Babinsky negativo.

Foram efectuados no SU os exames que a seguir se descrevem.

As análises de rotina (hemograma completo, coagulação, ionograma, função renal, provas de função hepática, Proteína C Reactiva) não revelaram alterações. O exame sumário da urina era normal. O electrocardiograma revelou ritmo sinusal (80 bpm), sem alterações de registo. A teleradiografia do tórax era normal.

A tomografia axial computadorizada cranio-encefálica (TAC CE) mostrou múltiplos pequenos enfartes frontais no hemisfério direito.

Dado o quadro de agitação psicomotora, e aparente ausência de lesão esquerda, foi efectuada uma punção lombar, cujo líquido cefalo-raquídeo examinado não revelou alterações bioquímicas e foi estéril do ponto de vista microbiológico.

As hemoculturas foram negativas.

A doente foi transferida para o Serviço de Medicina, medicada com ácido acetil-salicílico (AAS) 150 mg/dia e enoxaparina (1mg/Kg/dia).

Permaneceu com os défices atrás enunciados, com alteração do comportamento e desinibição sexual nítidas.

O estudo da doente continuou com exames complementares de diagnóstico.

As ecocardiografias transtorácica e transesofágica não evidenciaram alterações anatómicas ou hemodinâmicas, excluindo trombos intra-cardíacos ou comunicações cardíacas.

A ecografia-Doppler dos vasos do pescoço foi normal.

As serologias virais (neutrópicos) foram negativas. A pesquisa de auto-anticorpos foi negativa. Determinação VDRL negativa. Apurou-se um valor de colesterol total de 270 mg/dl (LDL-colesterol=137 mg/dl e HDL-colesterol=23 mg/dl).

O quadro neurológico permanecia o mesmo e o perfil tensional aumentou, com valores de TA sistólica de 140 a 160 mmHg e TA diastólica de 80-90 mmHg. Adicionou-se enalapril 5 mg (12/12h) e simvastatina 20 mg/dia à terapêutica da doente.

O electroencefalograma da doente mostrou actividade lentificada nas regiões fronto-temporais, de predomínio direito.

Foi pedida uma ressonância magnética nuclear cranio-encefálica (RMN CE) que mostrou múltiplas lesões intraparenquimatosas no hemisfério direito, ocupando a área da artéria cerebral anterior direita, com algumas lesões antigas e atrofia focal na região frontal anterior esquerda.

Finalmente, foi realizada uma angiografia cerebral que permitiu verificar uma oclusão completa de ambas as ACI, com revascularização colateral a partir das artérias carótidas externas e vertebrais (Figs. 1, 2 e 3).

O estudo completo da coagulação (factor V de Leiden, proteína S, proteína C, homocisteína, factor XII, anti-trombina III, mutações da protrombina), realizado posteriormente, revelou-se normal. A pesquisa de anticorpos anti-fosfolípido foi negativa.

A doente foi medicada com varfarina 5 mg e recuperou, paulatinamente, do quadro neurológico, tendo tido alta assintomática.

Actualmente, após 2 anos de anticoagulação, está clinicamente bem.

Discussão

As estenoses carotídeas bilaterais são situações raras e ocorrem em 0,9-2,4% dos casos de patologia cerebral vascular.⁸

A incidência de acidentes isquémicos transitórios (AIT) e de ictus está relacionada com a presença de estenose ca-

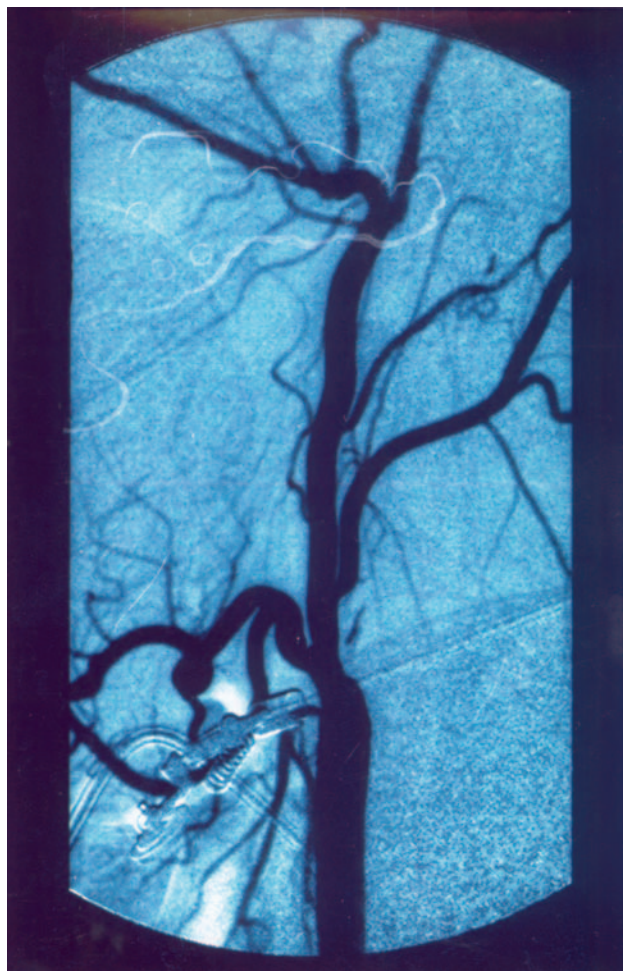


Fig. 1 – Oclusão da origem da ACI direita.

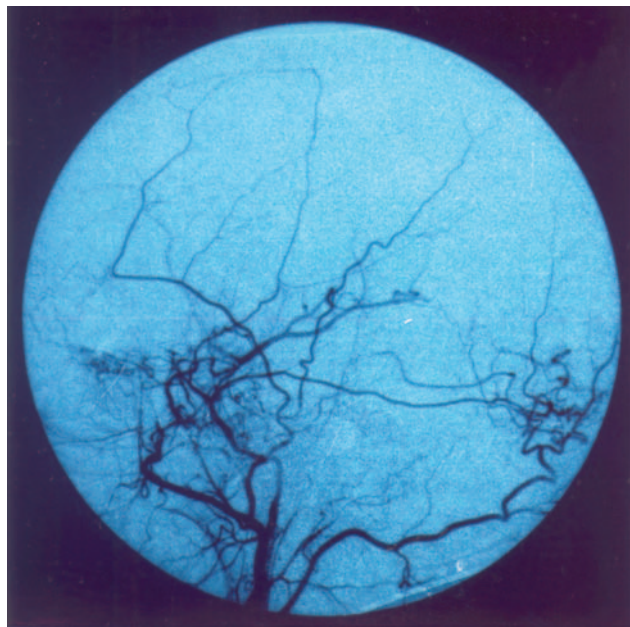


Fig. 2 – Reperusão de um ramo da bifurcação da ACM esquerda por anastomoses com ramos da Maxilar Interna, particularmente da Meningea Média. A Artéria Occipital profunde retrogradamente ramos parieto-occipitais.

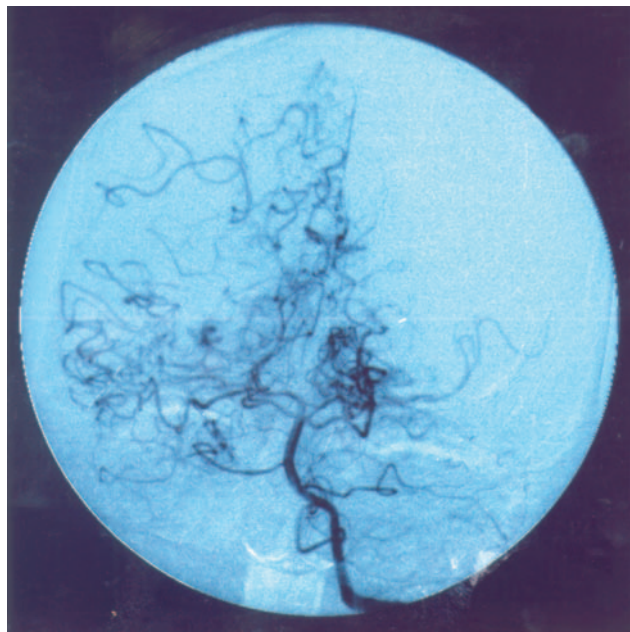


Fig. 3 – O sistema Vértebro-Basilar contribui de forma importante para a vascularização dos 2 territórios carotídeos, através das Comunicantes Posteriores e de anastomoses cortico-priais entre ramos temporais da Cerebral Posterior e um dos ramos da Bifurcação Sílvica (à esquerda). À direita existe perfusão de ramos sílvicos através de anastomoses cortico-priais com a Cerebral Posterior.

rotídea hemodinamicamente significativa (>50%).⁹

Nesta doente os principais factores de risco existentes eram a hipertensão arterial (HTA), a dislipidemia, ambas não conhecidas, e o tabagismo crónico.

Considera-se que a HTA constitui o factor de risco mais importante implicado no desenvolvimento da doença aterosclerótica carotídea, seguido da diabetes e da dislipidemia.^{10,11}

As dislipidemias desempenham um papel patogénico relevante na aterosclerose carotídea.¹² Níveis baixos de HDL colesterol estão associados com um risco aumentado de ter uma placa aterosclerótica predisposta à ruptura.¹³

O hábito de fumar demonstrou uma resposta inflamatória dependente da dose (n.º de cigarros fumados por dia) que normaliza após a cessação do hábito. O tabagismo (activo e passivo) pode funcionar como factor de risco para o desenvolvimento da placa aterosclerótica.¹⁴

No sentido de detectar outras causas que pudessem explicar o estado da doente foram pedidos outros exames laboratoriais, todos normais ou negativos, sobre os quais seguidamente se tecem algumas considerações.

As alterações hereditárias de alguns factores da coagulação podem levar a fenómenos pro-trombóticos, nomeadamente os défices de anti-Trombina III e de Proteínas C e S, a hiper-homocisteinémia, o factor V de Leiden e as mutações da protrombina.^{15,16} Os anticorpos anti-fosfolípido poderiam ser indicadores preditivos de fenómenos tromboembólicos,¹⁷ podendo constituir um marcador imunológico importante em jovens com ictus isquémico de etiologia não definida.¹⁸

É aceite que a aterosclerose é uma doença inflamatória e que os macrófagos têm uma participação em cada etapa da doença, incluindo na ruptura e hemorragia da placa devido à libertação de enzimas proteolíticas.¹⁹

Algumas doenças infecciosas crónicas, relativamente frequentes na população, podem ser causadoras ou coadjuvantes no desenvolvimento de placas de ateroma.²⁰ Estão implicados agentes como: *Chlamydia pneumoniae* (CP), *Helicobacter pylori* (HP), *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Epstein-Barr*, and *Herpes simplex* tipos 1 e 2. Desconhece-se o verdadeiro papel destes agentes na placa aterosclerótica. Induzem a placa ou escolhem-na como habitat?

O HP está presente num número substancial de lesões carotídeas ateroscleróticas,²¹ assim como a CP cuja seropositividade está associada a um risco aumentado de ictus.²² O estudo *ARIC* (*Atherosclerotic Risk In Community*) revelou que os doentes com infecção prévia por CP tinham um risco maior de desenvolver doença aterosclerótica assintomática nas artérias carótidas.²³ Foi encontrada uma boa correlação entre o engrossamento da íntima/média nas arteriais carótidas e os valores de anticorpos anti-CMV.²⁴ Outros estudos negaram a importância do CMV como factor de risco.²²

No que respeita aos exames imagiológicos executados o

primeiro, realizado no SU, foi a TAC CE que revelou múltiplos pequenos enfartes frontais no hemisfério direito.

A hipótese de uma causa aterotrombótica era a mais provável, dado os factores de risco presentes.

No sentido de identificar doença aterosclerótica, nomeadamente das carótidas foi pedida uma ecografia-Doppler dos vasos do pescoço. O envolvimento das artérias extracranianas pode ser monitorizado, pelo seu acesso facilitado, através de Doppler. Segundo as características ecográficas é possível ter uma ideia do processo aterosclerótico, sabendo que a placa pode ser fibrosa, calcificada, ulcerada ou hemorrágica. A prevalência de placas heterogéneas é de 50% em estenoses superiores a 50%, sendo de 11,5% nas estenoses inferiores a 50%²⁵. A Ecografia-Doppler permite uma detecção fiável e uma quantificação das estenoses e das oclusões da ACI²⁶. A sua principal vantagem é o facto de se tratar de um procedimento não invasivo, fornecendo informação em tempo real. Nesta doente a ecografia-Doppler dos vasos do pescoço revelou-se sem alterações.

Apesar de alguns trabalhos apresentarem uma fiabilidade diagnóstica situada entre 92% a 100%,^{27,28} a exactidão dos resultados da ecografia-Doppler depende, em grande medida, da experiência e habilidade técnicas de quem realiza o exame e da experiência de quem o interpreta. As lesões arteriais proximais, cuja frequência é inferior a 2%, podem ser diagnosticadas pela exploração física e pelo espectro ultrassonográfico, sobretudo quando apresentam repercussão hemodinâmica.²⁹ Apesar da importância clínica da ecografia-Doppler a cores transcraniana, o reconhecimento de uma rede arterial colateral em doentes com estenoses ou oclusões da ACI torna-se difícil³⁰. Em alguns casos é complicada a abordagem e a interpretação dos achados, nomeadamente: o ângulo de incidência dos ultrassons não é o adequado, as velocidades de fluxo são baixas, após radioterapia, existem calcificações, fibrose cicatricial ou aneurismas intracerebrais e malformações vasculares. As estenoses proximais à zona do arco aórtico e as distais (a nível do sifão e da bifurcação carotídea) são dificilmente estudadas com os ultrassons.³¹ No caso desta doente é possível que a exuberância das carótidas externas tenha contribuído para uma interpretação de ausência de lesões nas carótidas internas.

Ainda sobre a ecografia importa dizer que a detecção de hemorragias intra-placa é mais executada que a detecção de ulcerações (mais precoces). O diagnóstico ultrassonográfico relativamente à detecção de ulcerações da placa tem uma sensibilidade baixa (33%) e uma especificidade de 76%, sendo atribuídos nestes casos valores preditivos positivos de 54% e preditivos negativos de 57%.³²

O uso da ecografia com contraste demonstrou a sua utilidade no diagnóstico dos casos acima descritos, com fiabilidade de 100% no diagnóstico de oclusões carotídeas.³³

Vários trabalhos destacam a exactidão diagnóstica da RMN-CE. A RMN-CE apresenta maior exactidão confor-

me aumenta o grau de estenose. Heiserman et al³⁴ demonstraram uma coincidência de 100% entre a RMN-CE e a angiografia convencional para graus de estenose superiores a 75%. Anson et al³⁵ mostraram uma sensibilidade de 100% para a RMN-CE em comparação com a angiografia convencional, em 14 casos de estenose grave (>70%), e uma correlação completa em 7 doentes com oclusão completa da ACI.

Não obstante, alguns autores também reconhecem as limitações da RMN CE: estenoses a nível da bifurcação; a proximidade de estruturas ósseas (base do crânio); os artefactos que surgem com o movimento, como a deglutição; e as anomalias de fluxo que se produzem nos ramos ou nas curvaturas dos vasos, ou as heterogeneidades locais de campo geradas pelo cálcio ou a hemorragia no seio da placa. Estes factores condicionam a interpretação deste exame.^{34,35} A angio-ressonância (com contraste) permite melhorar a acuidade diagnóstica.³⁶

Nesta doente a RMN CE confirmou as lesões hemisféricas direitas da TAC CE, com afectação do território da artéria cerebral anterior direita, confirmando o carácter crónico da doença cerebrovascular numa mulher de 41 anos, com lesões antigas e atrofia focal frontal anterior esquerda, por alteração da circulação dos territórios vasculares anteriores, não recente.

Uma hipoperfusão mínima crónica pode levar ao aparecimento de apoptose neuronal e a alterações do comportamento.³⁷ Existe ainda, com carácter de cronicidade, uma alteração da função mitocondrial que contribui para a lesão do tecido cerebral.³⁸

Este padrão de alteração da circulação na região frontal cerebral foi demonstrado também pelo EEG, o qual revelou actividade lentificada nas regiões fronto-temporais, de predomínio direito, dependentes da vascularização através da carótida.

Até ao momento actual a angiografia é considerada como a 'prova de ouro' na avaliação da estenose carotídea. Torna-se necessária a realização de angiografia em pacientes com estenoses carotídeas significativas (>50%) bilaterais, obliterações carotídeas e, em qualquer caso, sempre que existam dúvidas diagnósticas ou baixa fiabilidade do estudo ultrassonográfico ou RMN CE.³⁹

Nesta doente, por meio da angiografia, foi detectada uma obstrução completa bilateral das ACI e a manifesta rede colateral estabelecida de forma crónica.

Mesmo perante uma oclusão carotídea grave, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode permanecer inalterado através de mecanismos compensatórios. O primeiro mecanismo a desenvolver-se aquando de uma redução da pressão de perfusão distalmente a uma lesão oclusiva é a dilatação por auto-regulação da resistência vascular, no sentido da manutenção de um FSC adequado. O FSC aumenta, ao longo do tempo, à medida que a circulação colateral se desenvolve.^{40,41}

A existência de colaterais está associada a um menor risco de AVCI hemisférico e AIT.⁴² O círculo de Willis (CW) é a maior fonte vascular colateral que assegura o FSC em doentes com obstrução arterial carotídea grave.⁴³ As configurações anatómicas e funcionais do CW reflectem o grau de obstrução da ACI. A maioria dos doentes com oclusão bilateral da ACI depende deste fluxo colateral, via o CW posterior, e demonstram um aumento bilateral no diâmetro das artérias comunicantes posteriores.⁴⁴

A história natural dos pacientes com oclusão bilateral das ACI é pouco conhecida. Num estudo de 19 doentes⁴⁵ com oclusão carotídea bilateral (demonstrada por angiografia) o factor de risco cardiovascular mais frequente era o tabagismo (95%). Os episódios neurológicos de apresentação de doença foram, sobretudo: AIT em 42% dos casos e AVCI em 43% das situações. As lesões arteriais associadas estavam difusamente distribuídas noutros vasos cerebrais, frequentemente envolvendo as áreas extra-cranianas das artérias vertebrais. A circulação colateral alimentando o sistema carotídeo intracraniano era sobretudo, ou exclusivamente, originária do sistema vertebro-basilar. O FSC regional era normal em repouso em 84% dos doentes; porém, uma hiporreatividade cerebral foi encontrada em 53% dos casos, sobretudo em doentes com HTA ou com diabetes mellitus. Das conclusões destacou-se o facto dos pacientes com oclusão ateromatosa bilateral das ACI poderem sobreviver com défices neurológicos mínimos. Tal aconteceu com a doente aqui relatada.

A abordagem terapêutica consistiu no controlo da HTA, da dislipidemia e na anti-agregação, inicialmente, e posteriormente na anti-coagulação.

Nesta doente, a introdução de um inibidor do enzima de conversão da angiotensina (IECA) logo após a fase aguda do ictus foi consensual. O sistema da renina-angiotensina está implicado na HTA e, provavelmente, na aterogénese.⁴⁶ Outras acções são desempenhadas pelos IECA's: antiproliferativas do músculo liso vascular, endoteliais, fibrinolíticas e de estabilização da placa de ateroma.^{46,47} Os resultados do estudo HOPE⁴⁸ com ramipril 10 mg/dia e do estudo PROGRESS⁴⁹ com perindopril 4 mg/dia, parecem confirmar estas acções.

A utilização de estatinas, neste caso da simvastatina, advém dos efeitos benéficos destes agentes.⁵⁰ As estatinas não só diminuem os níveis de Colesterol-LDL, como estabilizam e actuam na regressão da placa de ateroma, diminuem a resposta inflamatória, a activação dos macrófagos e a expressão do factor tecidual e inibem a agregação plaquetária.⁵¹ Existe uma melhoria da função endotelial com uma diminuição do risco relativo de ictus, em indivíduos normo e hipercolesterolémicos.^{47,52} Tais factos foram demonstrados por diversos estudos e programas: o CARE,⁵³ o LIPID,⁵⁴ o 4 S,⁵⁵ o HPS,⁵⁶ o MIRACL,⁵⁷ o SPARCL,⁵⁸ o NCEP⁵⁹ e o ASCOT-LLA.⁶⁰ Ainda estão descritas as vantagens das estatinas nos mecanismos neuroprotectores cen-

trais.^{52,61}

No que respeita à estabilização e à redução da placa de ateroma da carótida extracraniana vários estudos prospectivos, principalmente o PLAC-II (*The Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries trial*)⁶² e o ACAPS (*Asymptomatic Carotid Artery Progression Study*)⁶³ demonstraram uma diminuição da espessura da íntima-média arterial, reduzindo o risco de fenómenos cardiovascular e de morte.

Apesar da polémica da utilização de AAS na prevenção primária dos AVCI,⁶⁴ é advogado o uso da terapêutica antiplaquetária na prevenção secundária dos AVC's. Uma revisão sistemática de 287 ensaios aleatorizados revelou uma redução significativa do risco de AVC, em doentes de elevado risco, com a utilização de anti-agregantes.⁶⁵ O Antiplatelet Trialists' Collaboration não identificou uma diferença significativa entre doses elevadas (500-1500 mg/dia) e médias (75-325 mg/dia)⁶⁵ de AAS.

A prescrição de varfarina na prevenção de AVCI em doentes com um AVCI não-cardiogénico prévio é controversa, existindo mesmo estudos que não demonstram qualquer diferença entre o AAS e a varfarina.⁶⁶ Esta doente foi anticoagulada. Foi sugerido que, em subgrupos definidos de doentes com AVCI não-cardio-embólicos, a anticoagulação oral previne a recorrência de AVC mais eficazmente que a terapêutica antiplaquetária. Entre estes doentes encontram-se os que têm anticorpos antifosfolípido, estenoses intracranianas dos grandes vasos e ateromas do arco aórtico.⁶⁷

Após a publicação dos ensaios multicêntricos *ESCT* (*European Carotid Surgery Trial*)⁶⁸ e *NASCET* (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*)⁶⁹ documentou-se o benefício da endarterectomia carotídea para as estenoses superiores a 70% em pacientes sintomáticos. A endarterectomia reduz o risco de isquemia cerebral subsequente.⁷⁰ A endarterectomia carotídea não é recomendada em doentes com oclusão carotídea completa.⁷¹

No final do internamento a doente tinha recuperado dos défices neurológicos e teve alta, encontrando-se, assintomática.

Conclusões

O diagnóstico de uma estenose carotídea bilateral completa, numa doente jovem, só foi possível através da realização de uma angiografia cerebral. A ecografia-Doppler, apesar de ser um exame importante, não demonstrou qualquer alteração nesta doente. Pensamos que tal se deveu à existência de uma circulação colateral exuberante, através das carótidas externas, cujo fluxo poderá ter sido interpretado como pertencendo às carótidas internas.

Não se evidenciou causa inequívoca para a existência de uma aterosclerose carotídea precoce que tenha conduzido à oclusão progressiva das carótidas. Os factores de risco acima descritos contribuíram para esse facto, mas não nos parece que, *per se*, fossem suficientes para conduzir a este

quadro clínico, numa doente jovem. Pensamos que poderão existir outros factores, ainda não identificados, que contribuirão para o aparecimento de uma aterosclerose carotídea precoce.

A existência de uma circulação colateral exuberante e a relativa “benignidade” do quadro clínico estão de acordo com uma oclusão carotídea bilateral.

A terapêutica cirúrgica não teve lugar nesta doente, uma vez que a oclusão era bilateral completa e já existia irrigação cerebral por colaterais bem organizadas.

O aspecto actual mais importante deste caso é o controlo activo e rigoroso dos factores de risco. Nesta doente eram a HTA, a dislipidemia, o tabagismo e, agora, o próprio AVC, o qual constitui um factor importante de recorrência de novo AVC.

Bibliografia

- Gelabert HA, Moore WS. Carotid endarterectomy: current status. *Curr Probl Surg* 1991;28:181-262.
- Moore WS, Boren C, Malone JM, Goldstone J. Natural history of nonstenotic asymptomatic ulcerative lesions of the carotid artery. *Arch Surg* 1978;113:1352-1359.
- Forteza A, Rabinstein A. Angioplastia y stenting de la estenosis carotídea. Alternativa terapéutica o posibilidad técnica? *Rev Neurol* 2001;32(3):270-275.
- Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999;30:593-598.
- Bladin CF, Chambers BR. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 1994;25:2179-2182.
- AbuRahma AF, Wulu JT Jr, Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke* 2002;33:1772-1775.
- Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE et al. Guidelines for carotid endarterectomy. *Stroke* 1998;29:554-562.
- Sloan M, Haley E. The syndrome of bilateral hemispheric border zone ischemia. *Stroke* 1990;21:1668-1673.
- European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-1387.
- Su T-C, Jeng J-S, Chien K-L, Sung F-C, Hsu H-C, Lee Y-T. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis: a community-based study in Taiwan. *Stroke* 2001;32:2265-2271.
- Liapis CD, Kakisis JD, Kostakis AG. Carotid stenosis: factors affecting symptomatology. *Stroke* 2001;32:2782-2786.
- Rastenyte D, Tuomilhto J, Sarti C. Genetics of stroke: a review. *J Neurol Sci* 1998;153:132-145.
- Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Low levels of high density lipoprotein cholesterol are associated with echolucent carotid artery plaques. The Tromsø Study. *Stroke* 2001;32:1960-1965.
- Kiechl S, Werner P, Egger G, Oberhollenzer F, Mayr M, Xu Q et al. Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck study. *Stroke* 2002;33:2170-2176.
- Streifler JY, Rosenberg N, Chetrit A, Eskaraev R, Sela BA, Dardik R et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (leu33pro) polymorphism. *Stroke* 2001;32:2753-2758.
- Handin RI. Bleeding and thrombosis. In Fauci AS et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill 1998:339-345.
- McNeil HP, Simpson RI, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid binding inhibitor of coagulation: Beta 2 Glicoprotein I (Apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:4120-4124.
- Toschi V, Motta A, Castelli C, Parachini ML, Zerbi D, Gibelli A. High prevalence of antiphosphatidylinositol antibodies in young patients with cerebral ischemic of undetermined cause. *Stroke* 1998;29:1759-1764.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- Espinola-Klein C, Rupprecht H-J, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Victor A, et al. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002;33:2581-2586.
- Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, Sevlever GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001;32:385-391.
- Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, Agewall S, Wikstrand J. Chlamydia pneumoniae but not Cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle-aged to elderly men with treated hypertension. *Stroke* 1999;30:299-305.
- Melnick SL, Shahar E, Folsom AR, Grayston JT, Sorlie PD, Wang SP et al. Past infection by Chlamydia pneumoniae strain TWAR and asymptomatic, carotid atherosclerosis. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Med* 1993;95:499-504.
- Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock GW et al. Cohort study of Cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation* 1996;94:922-927.
- Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Davenport KL, Richardson M, Farina C, et al. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery* 1988;104:652-660.
- Schulte-Altdorfer G, Droste D, Felszeghy S, Csiba L, Popa V, Hegedüs K et al. Detection of carotid artery stenosis by in vivo duplex ultrasound. correlation with planimetric measurements of the corresponding postmortem specimens. *Stroke* 2002;33:2402-2407.
- Berman SS, Devine JJ, Erdoes LS, Hunter GC. Distinguishing carotid artery pseudoocclusion with colorflow Doppler. *Stroke* 1995;26:43-48.
- AbuRahma AF, Pollack JA, Robinson PA, Mullins D. The reliability of color duplex ultrasound in diagnosing total carotid artery occlusion. *Am J Surg* 1997;174:185-187.
- Mansour MA, Mattos MA, Hood DB, Hodgson KJ, Barkmeier LD, Ramsey DE et al. Detection of total occlusion, string sign, and preocclusive stenosis of the internal carotid artery by colorflow duplex scanning. *Am J Surg* 1995;170:154-158.
- Demchuk AM, Christou I, Wein TH, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC et al. Specific Transcranial Doppler Flow Findings Related to the Presence and Site of Arterial Occlusion. *Stroke* 2000;31:140-146.
- Taylor DC. Current non invasive diagnosis of carotid artery stenosis: indications and limitations. *Can J Surg* 1994;37(2):114-123.
- Sitzer M, Müller W, Rademacker J. Color Doppler-assisted duplex imaging fail to detect ulceration in high-grade internal carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1996;23:461-465.
- Escribano Ferrer JM, Juan Samsó J, Royo Serrando J, Fernández Valenzuela V, Bellmunt Montoya S, Matas Docampo M. Use of ultrasound contrast in the diagnosis of carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 2000;31:736-741.
- Heiserman JE, Drayer BP, Fram EK, Keller PJ, Bird CR, Hodak JA et al. Carotid artery stenosis: clinical efficacy of twodimensional time of flight MR angiography. *Radiology* 1992;182:761-768.
- Anson JA, Heiserman JE, Drayer BP, Spetzler RF. Surgical decisions on the basis of magnetic resonance angiography of the carotid arteries. *Neurosurgery* 1993;32:335-343.
- Nederkorn PJ, Mali W, Eikelboom B, Elgersma O, Buskens E, Hunink MG et al. Preoperative Diagnosis of Carotid Artery Stenosis. Accuracy of noninvasive testing. *Stroke* 2002;33:2003-2008.
- Bennett SA, Tenniswood M, Chen JH, Davidson CM, Keyes MT,

- Fortin T, Pappas BA. Chronic cerebral hypoperfusion elicits neuronal apoptosis and behavioural impairment. *Neuro Report* 1998;9(1):161-166.
38. Nadasy G, Mela-Riker L, Reivich M, Kovach A. Parallel changes in brain tissue blood flow and mitochondrial function during and after 30 minutes of bilateral forebrain ischemia in the gerbil. *Acta Physiol Hung* 1989;74(3-4):267-276.
 39. Lustgarten JH, Solomon RA, Quest DO, Khanjdi AG, Mohr JP. Carotid endarterectomy after non invasive evaluation by Duplex Ultrasonography and Magnetic Resonance Angiography. *Neurosurgery* 1994;34:612-619.
 40. Powers WJ, Tempel LW, Grubb RL Jr. Influence of cerebral hemodynamics on stroke risk: one year follow-up of 30 medically treated patients. *Ann Neurol* 1989;25:325-330.
 41. Coyle P, Panzenbeck MJ. Collateral development after carotid artery occlusion in Fischer 344 rats. *Stroke* 1990;21:316-321.
 42. Henderson R, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. *Stroke* 2000;31:128-132.
 43. Hendrikse J, Hartkamp M, Hillen B, Mali W, van der Grond J. Collateral ability of the circle of willis in patients with unilateral internal carotid artery occlusion. border zone infarcts and clinical symptoms. *Stroke* 2001;32:2768-2773.
 44. Kluytmans M, van der Grond J, van Everdingen KJ, Klijn CJ, Kappelle LJ, Viergever MA. Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. *Stroke* 1999;30:1432-1439.
 45. Catala M, Rancurel G, Raynaud C, Leder S, Kieffer E, Koskas F. Bilateral occlusion of the internal carotid arteries. Analysis of a series of 19 patients. *Rev Neurol (Paris)* 1995;151(11):648-656.
 46. Rossi GP, Rossi A, Sacchetto A, Pavan E, Pessina AC. Hypertensive cerebrovascular disease and the renin-angiotensin system. *Stroke* 1995;26:1700-1706.
 47. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemia stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 2002;33:862-875.
 48. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight, Lonn E, Rangoonwala B et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:1-5.
 49. PROGRESS Collaborative Group. Randomised Trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
 50. Mascio RD, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:85-92.
 51. Gil-Núñez AC, Villanueva JA. Advantages of lipid-lowering therapy in cerebral ischemia. Role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(Suppl 1):85-95.
 52. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
 53. Plehn J, Davis B, Sacks F, Rouleau JL, Pfeffer MA, Berstein V et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999;99:216-223.
 54. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
 55. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
 56. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 57. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
 58. Major Ongoing Stroke Trials. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). *Stroke* 2002;33:2525-2535.
 59. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
 60. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel Hans, Beevers G et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid lowering arm (ASCOT-LA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
 61. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:208-217.
 62. Crouse JR III, Byington R, Bond M, Espeland M, Craven T, Sprinkle J et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75(7):455-459.
 63. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90(4):1679-1687.
 64. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New Evidence for Stroke Prevention: Scientific Review. *JAMA* 2002;288:1388-1395.
 65. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 66. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL et al. The Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-1451.
 67. Powers WJ. Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1493-1495. (Editorial)
 68. MRC European Carotid Surgery Trial. Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1991;337:1235-1243.
 69. Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJM; for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. Importance of Intracranial Atherosclerotic Disease in Patients With Symptomatic Stenosis of the Internal Carotid Artery. *Stroke* 1999;30:282-286.
 70. Sannella NA. Bilateral severe carotid stenosis or occlusion and computed tomographic scan positive hemispheric stroke with neurologic deficit: immediate contralateral carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 1992;6(3):252-257.
 71. Borrás JM, Peerless SJ. Manejo actual de la estenosis carotídea. Qué es lo que la evidencia nos demuestra? *Rev Neurol* 1999;28(3):256-263.