

FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

MARCELO UGHINI CRUSIUS

**ENDARTERECTOMIA VERSUS ANGIOPLASTIA CAROTIDEA COM STENT: ANÁLISE
NEUROFUNCIONAL E NEUROPSICOLÓGICA**

Porto Alegre

2016

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

MARCELO UGHINI CRUSIUS

**ENDARTERECTOMIA *VERSUS* ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA COM *STENT*:
ANÁLISE NEUROFUNCIONAL E NEUROPSICOLÓGICA**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina – área de concentração em Neurociências da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Alexandre Rosa Franco
Coorientador: Dr. Jaderson Costa da Costa

Porto Alegre
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C957e Crusius, Marcelo Ughini

Endarterectomia versus angioplastia carotídea com stent : análise neurofuncional e neuropsicológica / Marcelo Ughini Crusius. – Porto Alegre, 2016.
126 f. : il.

Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde – Área de concentração em Neurociências - Faculdade de Medicina, PUCRS).

Orientador: Dr. Alexandre Rosa Franco.

Coorientador: Dr. Jaderson Costa da Costa.

1. Estenose das Carótidas. 2. Endarterectomia. 3. Angioplastia
4. Imagem por Ressonância Magnética. 5. Neuropsicologia.
6. Neurologia. I. Franco, Alexandre Rosa. II. Costa, Jaderson Costa da.
III. Título.

CDD 616.8
CDU 616.8:159.9
NLM WL 357

Ficha Catalográfica elaborada por Vanessa Pinent
CRB 10/1297

AGRADECIMENTOS

À minha querida esposa **Silvana**, que sempre foi verdadeiramente o ímpeto para minhas conquistas profissionais e de ser humano, meu esteio nas lástimas e anseios, assim como minha companheira nas constantes alegrias da vida.

Aos meus queridos filhos: **Pedro**, que transfigurou minha alma, desvendando a noção e a vastidão do amor; **Mariana**, que arrebatou meu coração e abalizou minha missão de pai; e **Vitória**, que trouxe seiva de vida nova para nossa existência.

Ao querido **Paulo Sérgio**, mentor, protetor, benfeitor, criador, que é mais do que benemerente do timbre de pai e paladino.

À querida **Tita**, que demonstra contentamento constante e carrega emblema irrestrito e sublime de mãe.

Aos meus queridos irmãos **Luciano**, **Cassiano** e **Mariano**, que edificaram ao meu costado o ser que me tornei.

Ao mestre, professor **Jaderson Costa da Costa**, que efervesceu meu espírito científico.

Ao professor **Alexandre Rosa Franco**, que é absolutamente meritório do símbolo de orientador.

Especial agradecimento à professora **Mirna Wetters Portuguesez**, à **Ângela Maria de Freitas** e à **Fernanda dos Santos Martins**, que tornaram acessível a realização desta obra.

Ao professor **Carlos Costa**, que, além da amizade, supera expectativas de seus ensinamentos.

O Senhor é o meu pastor, nada me faltará.

Deitar-me faz em verdes pastos, guia-me mansamente a águas tranquilas.

Refrigera a minha alma; guia-me pelas veredas da justiça, por amor do seu nome.

Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal algum, porque tu estás comigo; a tua vara e o teu cajado me consolam.

Preparas uma mesa perante mim na presença dos meus inimigos, unges a minha cabeça com óleo, o meu cálice transborda.

Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias da minha vida; e habitarei na casa do Senhor por longos dias.

RESUMO

Introdução: A doença carotídea possui alta prevalência como causa de acidente vascular isquêmico (AVCi). A decisão entre os tipos de tratamento para a estenose carotídea tem sido alvo de discussão, visando aos benefícios trazidos aos pacientes. Os procedimentos realizados para tratar essa doença são a endarterectomia (CEA, do inglês *carotid endarterectomy*) e a angioplastia com implante de *stent* (CAS, do inglês *carotid artery stenting*). Na literatura, esses dois procedimentos praticamente equivalem-se quanto ao benefício aos pacientes sob vários aspectos, incluindo a eficácia da revascularização, as complicações dos procedimentos e a prevenção do AVCi. O presente estudo original mostra uma análise da conectividade funcional cerebral com ressonância funcional em estado de repouso (rs-MRI, do inglês *resting state MRI*) em pacientes que realizaram a CEA e a CAS. Foram realizados, ainda, testes neuropsicológicos para compreensão e relação com os dados da neuroimagem. Este estudo visa contribuir de forma pioneira para a busca de conhecimentos nesse aspecto.

Objetivo: Avaliar qual tipo de procedimento (CEA ou CAS) pode trazer mais benefício ao paciente com doença carotídea sob os pontos de vista neuropsicológico e da conectividade funcional cerebral.

Método: Ensaio clínico aberto randomizado com cegamento parcial, envolvendo 33 pacientes possuidores de estenose de artéria carótida cervical com indicação de tratamento admissível aos dois métodos (CEA ou CAS). Antes da realização dos exames, a randomização foi empregada aos pacientes, que foram dicotomizados com a aplicação de testes neuropsicológicos e exame clínico neurológico. O Grupo 1 representou os pacientes que foram submetidos à CEA com anestesia locorregional (n=18) e o Grupo 2, os pacientes submetidos à CAS (n=15). Antes do procedimento, todos os pacientes foram submetidos à rs-MRI e, quatro a oito semanas após o procedimento, foram submetidos novamente a um exame de rs-MRI e, também, a um ECO *doppler* carotídeo. A nova avaliação com testes neuropsicológicos e exame clínico neurológico foi realizada três meses após o procedimento. A análise estatística foi realizada com o teste t de *Student* e a análise

de variância (ANOVA). Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0,05$.

Resultados: Dentre os resultados neuropsicológicos, o grupo da CEA, no teste de nomeação de Boston, obteve escores de 12,13/15 ($\pm 3,09$) no pré-procedimento *versus* 13,44/15 ($\pm 1,63$) no pós, com significância $p=0,03$. Os testes de memórias visuais (mv) 1 e 2 após o procedimento, quando comparados entre os grupos, obtiveram valores maiores para o grupo da angioplastia, com valores de significância de $p=0,02$ para mv 1 e de $p=0,007$ para mv 2. Nos resultados de neuroimagem, quando a rs-RMI foi analisada com ReHo (do inglês *regional homogeneity*), encontraram-se três *clusters* na rede DMN (do inglês *default mode network*) no grupo CAS, demonstrando aumento de conectividade funcional no pós-procedimento em relação ao pré-procedimento. Com a aplicação do ICA (do inglês *independent component analysis*) na rs-MRI, encontraram-se, na rede FPD (frontoparietal direita), quatro *clusters*, mostrando um aumento do valor na conectividade no pós-procedimento para o Grupo 2.

Conclusão: Houve um aumento de conectividade, com diferença estatística, em duas redes (DMN e PDF) de conectividade funcional pós-angioplastia e redução nessas mesmas redes, sem diferença estatística para o grupo da endarterectomia no pós-operatório. Dentro do grupo da endarterectomia, houve melhora após o procedimento no teste de nomeação de Boston.

Palavras-chave: Estenose de carótida. Endarterectomia. Angioplastia com *stent*. Ressonância em estado de repouso. Conectividade funcional. Neuropsicologia.

ABSTRACT

Background: Carotid disease has a high prevalence as a cause of ischemic stroke. The decision between the types of treatment for carotid stenosis has been the subject of discussion on what is most benefit for patients. The procedures performed to treat this disease are Carotid Endarterectomy (CEA) and Carotid Artery Stenting (CAS). Basically, in the literature, these two methods are almost equivalent procedures on the benefit caused for the patients analyzed in many ways, including the efficacy of revascularization, the complications of the procedures and the prevention of stroke. However, up to date, no research presented the analysis of functional brain connectivity networks with functional resting state MRI (rs-MRI) in patients that performed a CEA or CAS. We conducted neuropsychological tests to relate them with data from neuroimaging. This research aims to contribute in a pioneering way for knowledge in this field.

Aims: Evaluate which type of procedure can bring more benefit to the patients with carotid artery disease in neuropsychological and functional brain connectivity.

Method: Open randomized clinical trial with partial blinding; involving 33 subjects with cervical carotid artery stenosis with treatment indication and acceptable to both methods (CEA or CAS). At this time, the randomization was employed to patients who were dichotomized with the application of neuropsychological tests and clinical neurological examination. Group 1 represented the patients who underwent CEA with regional anesthesia loco (n = 18) and Group 2 patients underwent CAS (n = 15). Before the procedure all patients underwent rs-MRI and 4 to 8 weeks after the procedure, and were submitted again to an rs-MRI and also to a carotid ECO Doppler. The new assessment with neuropsychological tests and neurological clinical examination was performed three months after the procedure. Statistical analysis was performed using Student's t-test and analysis of variance (ANOVA). The results were considered significant when $p \leq 0.05$.

Results: Among the neuropsychological results, the CEA group in Boston naming test scores obtained 12.13 / 15 (± 3.09) before procedure versus 13.44 / 15 (± 1.63) in the post op, with $p = 0.03$. Visual memories (mv) tests 1 and 2 after the procedure, compared between groups showed higher values for the angioplasty group, with values of $p = 0.02$ for mv 1 and $p = 0.007$ for mv 2. Neuroimaging results

showed, when the rs-fMRI was analyzed with Regional Homogeneity (ReHo), three *clusters* in the Default Mode Network (DMN) in the CAS group; demonstrating an increase in functional connectivity post procedure. With the implementation of Independent Component Analysis (ICA) at rs-fMRI, found in right frontal parietal (RFP) network 4 *clusters* an increased in connectivity in the post procedure for Group 2.

Conclusion: There was improvement with statistical difference in two networks after angioplasty and worsening functional connectivity in these same networks with no statistical difference in the endarterectomy group postoperatively. Within the endarterectomy group had improved after the procedure in the Boston Naming Test.

Keywords: Carotid stenosis. Endarterectomy. Carotid artery stenting. Resting state MRI. Functional networks. Neuropsychology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – As dez maiores causas de morte no mundo	18
Figura 2 – Imagem de uma arteriografia digital cervical demonstrando a placa de aterosclerose (pelo zoom a esquerda da imagem) envolvendo o bulbo carotídeo....	24
Figura 3 – Esquema mostrando a evolução no tempo da resposta de sinal BOLD captado pela fMRI	32
Figura 4 – Fluxo usual e aumento do fluxo dos capilares quando ativados	33
Figura 5 – Dez redes cerebrais conjuntamente ativas quando são realizadas tarefas e também detectadas pela análise de rs-MRI	34
Figura 6 – Áreas de correlação de memória operacional e atenção (amarelo e vermelho) e de anticorrelação (azul e verde), representadas pela captação de voxels	36
Figura 7 – Demonstração da conectividade cerebral por ReHo	38
Figura 8 – Demonstração de como é calculada a vizinhança pelo ReHo	38
Figura 9 – As áreas coloridas representam regiões de tarefas identificadas pelo ICA que estão trabalhando em sincronia	40
Figura 10 – Como VMHC compara voxels entre o mesmo hemisfério e entre hemisférios	41
Figura 11 – Imagem do mapa de Brodmann com as regiões corticais representadas por números de diferentes estruturas celulares, de 1909	42
Figura 12 – Sistema de coordenadas esféricas usado por Talairach.....	43
Figura 13 – Linha do tempo do estudo.....	48
Figura 14 – Demonstração do cálculo realizado para obter-se a porcentagem de obstrução do lúmen da artéria.....	49
Figura 15 – Posição do paciente com o repouso e a rotação da cabeça para o lado contralateral	64
Figura 16 – Demarcação da incisão de pele que acompanha a borda medial do músculo esternocleidomastoideo	64
Figura 17 – Visualização da pele incisada e do músculo platisma seccionado e rebatido	65
Figura 18 – Visualização da artéria carótida cervical	66
Figura 19 – Placa de ateroma após sua dissecação e retirada.....	67

Figura 20 – Placa de ateroma e úlcera interna.....	67
Figura 21 – Estenose grave de artéria carótida interna esquerda e restabelecimento do fluxo sanguíneo pelo implante do <i>stent</i> após a angioplastia	70
Figura 22 – Esquema representando as análises estatísticas realizadas com os dados coletados	72
Figura 23 – Demonstração, em amarelo, das redes de conexões encontradas no ReHo	79
Figura 24 – Demonstração, em amarelo, das áreas de <i>cluster</i>	79
Figura 25 – Redes identificadas pela análise de grupo de ICA.....	84
Figura 26 – Resultado do contraste G1 (pós-pré) – G2 (pós-pré) para a rede frontoparietal direita.....	85

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição da idade dos pacientes e <i>boxes</i> separados por gênero	51
Gráfico 2 – Distribuição da idade dos pacientes e <i>boxes</i> separados para cada grupo	52
Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes em gênero, por grupo.....	53
Gráfico 4 – Escolaridade do grupo feminino	54
Gráfico 5 – Escolaridade do grupo masculino	54
Gráfico 6 – Grau de escolaridade geral em ambos os gêneros	55
Gráfico 7 – Distribuição temporal da realização dos exames de rs-RMI, a média da realização do primeiro exame no evento 1 e do segundo exame no evento 2.....	58
Gráfico 8 – Demonstração, no eixo vertical, dos valores da média e desvio-padrão do coeficiente de concordância de Kendall e, no eixo horizontal, dos 3 <i>clusters</i> encontrados com aplicação de ReHo na rs-MRI	81
Gráfico 9 – Demonstração, no eixo vertical, dos valores da média e desvio-padrão de <i>score-z</i> e, no eixo horizontal, dos 4 <i>clusters</i> encontrados com aplicação de ICA na rs-MRI	87

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Dados demográficos de cada paciente nas colunas: iniciais dos nomes, idade em anos, gênero, grau de escolaridade, lado da estenose, tipo de procedimento	56
Quadro 2 – Demonstração do lado em que os procedimentos foram realizados (direito ou esquerdo)	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados das análises (teste t para amostras independentes) de dados dos testes neuropsicológicos aplicados antes dos procedimentos, realizados em pacientes com doença carotídea cervical, conforme o tipo de tratamento (G1 – endarterectomia ou G2 – angioplastia)	73
Tabela 2 – Resultados das análises (teste t para amostras independentes) de dados dos testes neuropsicológicos aplicados depois dos procedimentos, realizados em pacientes com doença carotídea cervical, conforme tipo de tratamento (G1 – endarterectomia ou G2 – angioplastia)	74
Tabela 3 – Resultados das análises (teste t para amostras emparelhadas) dos dados de amostras emparelhadas dos testes neuropsicológicos antes e depois dos procedimentos, dentro do Grupo 1, realizados em pacientes com doença carotídea cervical	75
Tabela 4 – Resultados das análises (teste t para amostras emparelhadas) dos dados de amostras emparelhadas dos testes neuropsicológicos antes e depois dos procedimentos, dentro do Grupo 2, realizados em pacientes com doença carotídea cervical	76
Tabela 5 – Resultados das análises (teste t para amostras independentes) dos dados, obtidos das diferenças entre os valores antes e depois dos procedimentos, para cada um dos grupos (G1 e G2), realizados em pacientes com doença carotídea cervical	77
Tabela 6 – <i>Clusters</i> encontrados na DMN com ReHo.....	80
Tabela 7 – <i>Clusters</i> encontrados na rede FPD com ICA.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study
AIT	Ataque isquêmico transitório
AN	Avaliação neuropsicológica
ANOVA	Análise de variância
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCi	Acidente vascular cerebral isquêmico
BAI	Beck anxiety inventory
BDI	Beck depression inventory
BOLD	Blood oxygen level dependent
CAS	Carotid artery stenting
CCP	Córtex do cíngulo posterior
CEA	Carotid endarterectomy
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
dHb	Desoxiemoglobina
DMN	Default mode network
ECST	European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group
EEG	Eletroencefalograma
EPD	Embollic protection device
FAS	Teste de fluência verbal semântica e fonológica
FPD	Frontoparietal direita
Fig.	Figura
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
Hb	Oxiemoglobina
HSVP	Hospital São Vicente de Paulo
ICA	Independent component analysis
ICSS	International Carotid Stenting Study
INN	Instituto de Neurologia e Neurocirurgia de Passo Fundo

KCC	Coeficiente de concordância de Kendall
MEG	Magnetoencefalografia
MNI	Montreal Neurological Institute
mv	Memória visual
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NNT	Number needed to treat
PET	Positron emission tomography
ReHo	Regional homogeneity
RFP	Right frontal parietal
ROI	Region of interest ou seed
rs-MRI	Resting state functional Magnetic Resonance Imaging
SBFC	Seed-based functional connectivity
SPACE	Stent-protected percutaneous angioplasty of the carotid vs. endarterectomy
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VMHC	voxel-mirrored homotopic connectivity
vs	<i>Versus</i>
WMS	Wechsler Memory Scale

LISTA DE SÍMBOLOS

α	alfa
cm	centímetro
\pm	desvio-padrão
$^{\circ}$	grau
=	igual
L	litro
>	maior que
®	marca registrada
\leq	menor ou igual a
<	menor que
ug	micrograma
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
ms	milissegundo
min.	minuto
n	número (amostra)
%	por cento
p	probabilidade de significância
kg	quilograma
UI	unidade internacional

SUMÁRIO

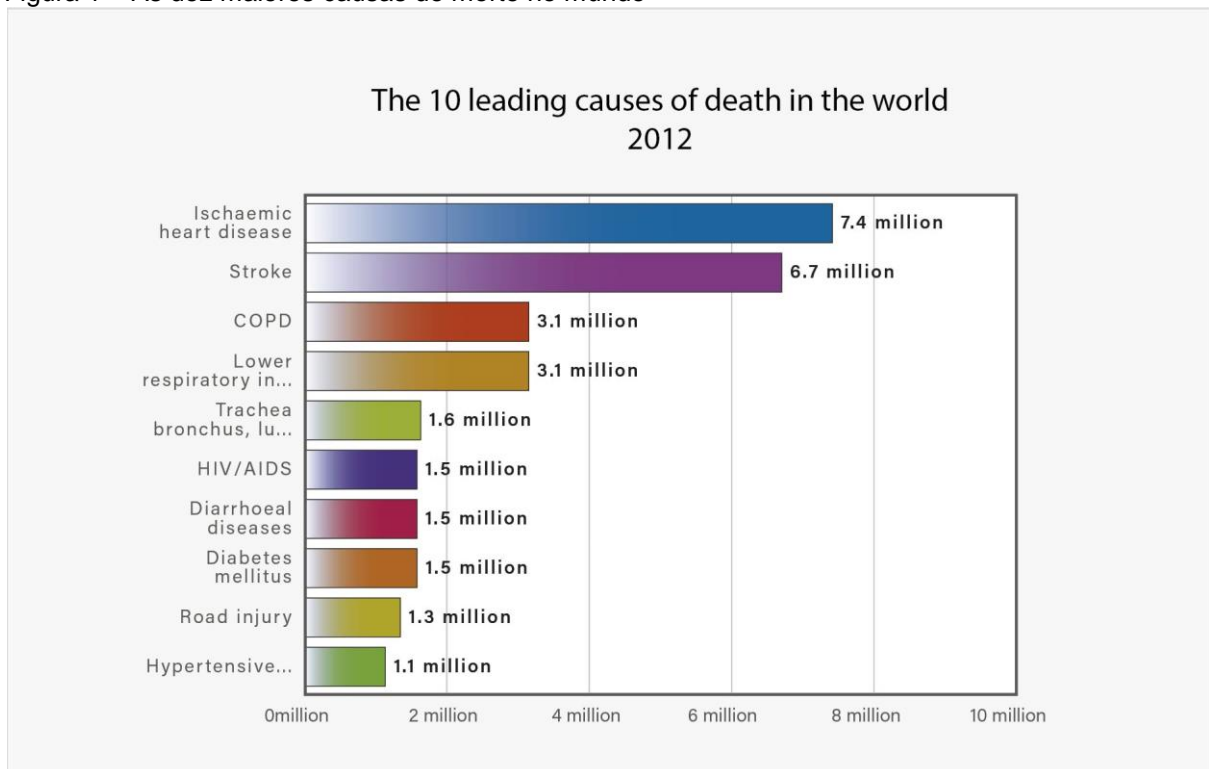
1.	INTRODUÇÃO	18
2.	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	21
2.1.	DOENÇA DA CARÓTIDA CERVICAL	22
2.1.1.	Rastreamento da doença carotídea cervical	22
2.1.2.	Tratamento da estenose carotídea	24
2.2.	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (fMRI).....	30
2.2.1.	Sinal BOLD.....	30
2.2.2.	Ressonância magnética funcional em estado de repouso.....	33
2.2.3.	Métricas de conectividade	36
2.2.4.	Localização de <i>clusters</i>	41
2.3.	AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA.....	43
2.3.1.	Escala de Memória de Wechsler	44
2.3.2.	Teste de Nomeação de Boston	44
2.3.3.	Teste de Fluência Verbal Semântica e Fonológica.....	45
2.3.4.	Inventário de Depressão de Beck.....	45
2.3.5.	Inventário de Ansiedade de Beck	46
3.	OBJETIVOS	47
3.1.	GERAL	47
3.2.	ESPECÍFICOS.....	47
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	48
4.1.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	49
4.1.1.	Critérios de inclusão	49
4.1.2.	Critérios de exclusão	50
4.2.	ALOCAÇÃO DOS PACIENTES.....	50
4.3.	DADOS DEMOGRÁFICOS	51
4.4.	AQUISIÇÃO DAS IMAGENS.....	57
4.5.	PROCESSAMENTO DAS IMAGENS	58
4.6.	APLICAÇÃO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	59
4.7.	COLETA DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR DIFUSÃO	60
4.8.	REALIZAÇÃO DE ECO <i>DOPPLER</i>	60

4.9. DESCRIÇÃO DA ENDARTERECTOMIA CAROTÍDEA CERVICAL (CEA/GRUPO 1)	61
4.10. DESCRIÇÃO DA ANGIOPLASTIA COM <i>STENT</i> CAROTÍDEO (CAS/GRUPO 2)	68
4.11. ESTATÍSTICA	70
4.11.1. Neuropsicologia	70
4.11.2. Imagens	71
4.12. ÉTICA	71
5. RESULTADOS	72
5.1. RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS	72
5.2. RESULTADOS DE NEUROIMAGEM	78
5.2.1. Resultados encontrados com ReHo	78
5.2.2. Resultados encontrados com ICA	84
5.2.3. Resultados da ressonância magnética por difusão	89
5.2.4. Resultados do ECO <i>doppler</i>	90
6. DISCUSSÃO	91
6.1. AVALIAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS	91
6.2. NEUROIMAGEM	93
6.3. OBSERVAÇÕES FINAIS	95
7. CONCLUSÃO	98
REFERÊNCIAS	100
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	108
ANEXO B – Artigo submetido à revista <i>Journal of Neurosurgery</i>	110

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa mais comum de morte no mundo e a primeira causa de morte no Brasil. É superada apenas pelas doenças cardiovasculares, representadas pelo infarto do miocárdio (WHO, 2014). A Figura 1 demonstra as dez principais causas de óbito no planeta.

Figura 1 – As dez maiores causas de morte no mundo



Fonte: WHO (2014).

O AVC classifica-se por duas grandes etiologias, o hemorrágico, que representa 15 a 20% dos casos, e o isquêmico, que traduz a maioria (75 a 80%) e que, clinicamente, é inferido por déficits neurológicos e, muitas vezes, antecedido pelo ataque isquêmico transitório (AIT). Este constitui um déficit neurológico com recuperação completa dentro de 24 horas (BÉJOT; DAUBAIL; GIROUD, 2015).

O AVC isquêmico pode ter como etiologia as doenças localizadas nas próprias artérias cerebrais ou intracranianas, que se apresentam com trombose e consequente isquemia cerebral. Outras causas comuns para os AVCs são as embolias cerebrais provenientes de patologias cardíacas. Ainda, uma causa frequente de embolia cerebral é proveniente do deslocamento de fragmentos de placas de atheroma de artérias distantes, representadas com maior frequência pelas

artérias carótidas cervicais. Pelo alto índice de ocorrência de AVCs causados pela doença carotídea cervical, o tratamento de tal patologia torna-se imperativo, seja com intervenção por endarterectomia (CEA, do inglês *carotid endarterectomy*), com angioplastia com implante de *stent* (CAS, do inglês *carotid artery stenting*), ou, até mesmo, somente com o uso de terapia medicamentosa baseada em antiagregantes plaquetários (KIM et al., 2015).

O tratamento da doença carotídea comprovadamente previne o AVC isquêmico, mesmo para aqueles pacientes que já sofreram isquemia prévia. Ainda que sejam procedimentos considerados seguros, a CEA e a CAS podem levar a complicações neurológicas e clínicas, com morte, infarto do miocárdio, isquemia cerebral, déficits de nervos cranianos. Na literatura, como mostrado em um estudo recente (FEATHERSTONE et al., 2016), essas complicações representam, em termos gerais, dentro do período de 120 dias pós-procedimento, valores de 8,5% no grupo de angioplastia contra 5,2% no grupo de endarterectomia (DOIG et al., 2015; PARASKEVAS; KALMYKOV; NAYLOR, 2016).

Porém, as possíveis alterações da funcionalidade e da conectividade entre as áreas cerebrais decorrentes desses procedimentos para o tratamento da doença carotídea cervical, atualmente, permanecem sem descrição na literatura. Por isso, este estudo foi delineado, na intenção de contribuir com esta lacuna específica e, talvez, elucidar as alterações de conectividade funcional no encéfalo, antes e depois do tratamento para a estenose carotídea cervical. Sabe-se que as doenças da artéria carótida cervical e seu tratamento provocam reflexos diretos no tecido cerebral, pela alteração da hemodinâmica da vascularização cerebral (GHOGAWALA et al., 2013). Dessa maneira, acredita-se que exista, como consequência, também, alteração da sua funcionalidade. As conexões e a funcionalidade cerebral estão diretamente relacionadas com o desempenho neurológico e neuropsicológico, a qualidade de vida e a capacidade do indivíduo de realizar suas atividades diárias (LEZAK, 2004).

O projeto avaliou o desempenho neuropsicológico e a conectividade funcional pré e pós-procedimento carotídeo em pacientes que foram randomizados para um dos dois grupos, segundo o tipo de tratamento proposto: Grupo 1, incluindo pacientes submetidos à CEA, e Grupo 2, incluindo aqueles submetidos à CAS. A conectividade funcional cerebral foi realizada com ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-MRI, do inglês *resting state functional MRI*). Esse módulo

de ressonância funcional determina áreas do cérebro que estão funcionalmente conectadas, mesmo que o indivíduo não esteja realizando tarefa específica alguma (por exemplo, movimentar um membro ativando a área motora cerebral). Durante esse exame, o indivíduo é solicitado a olhar fixamente para uma cruz e não pensar especificamente em nada. O sinal aferido durante a rs-MRI é uma medida indireta de atividade cerebral avaliada pela técnica BOLD (do inglês *blood oxygen level dependent*).

A conectividade cerebral foi comparada entre e dentro os dois grupos. Especificamente, foram realizadas comparações entre os grupos nos momentos pré e pós-procedimento, e também dentro os grupos (pré *versus* pós). Testes neuropsicológicos e exame clínico neurológico antes e depois dos procedimentos completaram os exames. Dessa maneira, buscou-se observar a existência de alguma relação de alteração entre a conexão cerebral antes e depois dos procedimentos, assim como alguma alteração relacionada com a função neuropsicológica e neuroclínica.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

O acidente vascular cerebral isquêmico, ou AVC isquêmico, assim registrado na nomenclatura atual (GAGLIARDI, 2010), é conceitualmente definido como resultado da restrição de irrigação sanguínea ao cérebro, causando lesão celular e danos nas funções neurológicas. Ainda, é a segunda maior causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo, sendo superado apenas pela doença cardíaca isquêmica (LAVADOS et al., 2007; WHO, 2014). No Brasil, representa a primeira causa de morte e incapacidade. Devido à crescente dimensão e ao envelhecimento da população mundial, com conseqüente aumento das doenças arteriais, a quantidade global de AVC está aumentando dramaticamente. Os dados epidemiológicos atuais indicam que 16,9 milhões de pessoas sofrem um AVC a cada ano, o que representa uma taxa global de 258 casos por 100.000 pessoas por ano. Ainda, existe diferença marcante entre os países de renda alta e baixa, sendo mais frequentes nestes últimos. E se os casos forem ajustados por idade e incidência, o AVC ocorre 1,5 vezes mais em homens do que em mulheres.

Os acidentes vasculares cerebrais podem ser isquêmicos ou hemorrágicos, sendo os do tipo isquêmico os mais frequentes e os que representam aproximadamente 85% dos casos. Constituem-se numa falta de irrigação sanguínea encefálica; ou seja, ocorre uma oclusão arterial que causa isquemia do tecido cerebral distal. A aterosclerose das pequenas artérias (lenticulo-estriadas) e das grandes artérias cerebrais (carótidas, vertebrais e artérias do polígono de Willis) é a responsável pela maioria dos AVCs, dos quais cerca de 20% se devem a êmbolos cardiogênicos, mais comumente associados à fibrilação atrial intermitente (DONNAN et al., 2008). As isquemias cerebrais causadas por embolias advindas das artérias carótidas cervicais não possuem representação percentual e frequência definida exatas na literatura, porém, representam em torno de 15 a 20% das embolias cerebrais. No entanto, cerca de 30% dos AVCs permanecem idiopáticos, ou seja, não se encontra causa definida após a investigação etiológica completa (ALBERS et al., 2008). Clinicamente, tanto o AVC hemorrágico (quando ocorre um extravasamento sanguíneo no encéfalo por uma ruptura arterial) quanto o isquêmico são caracterizados pelo aparecimento súbito de déficits neurológicos característicos, de acordo com a região encefálica envolvida, que, por sua vez, dependerá da circulação afetada (LAVADOS et al., 2007).

A circulação mais comumente afetada, em aproximadamente 80% dos casos, é a circulação anterior ou a das artérias carótidas (DONNAN et al., 2008). A estenose carotídea cervical, também conhecida como doença arterial carotídea cervical, é, conceitualmente, o estreitamento da artéria carótida cervical causado pelo acúmulo de lipídeos e tecido fibroso conformando a placa de ateroma localizada, na maioria das vezes, no bulbo carotídeo e na artéria carótida interna. A aterosclerose é a principal causa de doença carotídea extracraniana, correspondendo a até 90% dos casos. Os demais casos de doença carotídea extracraniana apresentam como causa o acotovelamento arterial (“*kinking*”), a displasia fibromuscular, compressões extrínsecas, arterite de Takayasu, dissecação da camada íntima, aneurismas e traumas (DE FREITAS et al., 2008).

2.1. DOENÇA DA CARÓTIDA CERVICAL

2.1.1. Rastreamento da doença carotídea cervical

A doença carotídea pode ser caracterizada como sintomática e assintomática. São considerados pacientes sintomáticos aqueles com antecedente de AVC isquêmico relacionado à estenose de carótida ou acidente isquêmico transitório, que é definido por sintomas de isquemia cerebral que regredem completamente antes de tal quadro clínico completar 24 horas. Já sintomas neurológicos inespecíficos, como tontura e pré-síncope, não podem ser atribuídos diretamente à estenose; nesses casos, os pacientes são considerados assintomáticos. Assim, existem duas opções para rastreamento de pacientes assintomáticos: pesquisa de sopro carotídeo e exames complementares.

Pesquisa de sopro carotídeo: o sopro carotídeo é causado pelo fluxo turbulento do sangue intraluminal. O estudo de Framingham mostrou risco duas vezes maior de AVC na população com sopro carotídeo, mas, ainda assim, esse parece ser um pobre preditor de estenose carotídea (D’AGOSTINO et al., 2008). A incidência anual de pacientes com sopro carotídeo que evoluem com AVC é baixa, variando de 1 a 3%, considerando que apenas 35% dos pacientes com sopro carotídeo têm estenose significativa (acima de 70%) em exames complementares. Deve-se acrescentar que o sopro carotídeo parece ser um marcador melhor de doença aterosclerótica generalizada que de risco de AVC, com a taxa de infarto

agudo de miocárdio e de mortalidade cardiovascular duas vezes maior nessa população.

Exames complementares: existem algumas opções, como *doppler* de carótidas, angiorressonância magnética e angiotomografia de vasos cervicais. Uma metanálise publicada em 2003 demonstrou que a angiorressonância, em comparação com a ultrassonografia com *doppler* (ECO *doppler*) de carótidas, tem sensibilidade, respectivamente, de 95% e 86% e especificidade de 90% e 87%. Assim, o ECO *doppler* ainda é o exame de escolha para rastreamento das doenças de carótidas cervicais. Ressalta-se, além disso, o baixo custo desse exame em comparação com qualquer outro exame complementar para pesquisa de estenose de carótida cervical (NEDERKOORN et al., 2003).

Um estudo de revisão publicado em 2001 descreveu a prevalência de estenose moderada na população (SACCO, 2001). Em mulheres com menos de 70 anos de idade, a prevalência da estenose moderada é de 4,8%, e nos homens da mesma faixa etária, de 2,2%. O mesmo estudo demonstrou em pacientes com mais de 70 anos de idade que a prevalência da estenose moderada de carótida em homens é de 12,5% e em mulheres, de 6,9%. A estenose severa em pacientes com mais de 80 anos de idade, por sua vez, tem prevalência de 3,1% em homens e 0,9% em mulheres (SACCO, 2001). Em 1950, Fischer descreveu a aterosclerose de bifurcação de carótida cervical e sugeriu endarterectomia como a principal opção terapêutica à época (ESTOL, 1996).

A angiografia digital ainda é o padrão ouro para o diagnóstico, significando ser o exame de maior fidedignidade para analisar a anatomia e a porcentagem de estenose. É fundamental para a programação do tratamento das doenças da carótida. Em uma análise de 2.899 procedimentos realizados para o exame citado, houve 39 (1,3%) complicações neurológicas, 20 foram transitórias (0,7%), cinco (0,2%), reversíveis e 14 (0,5%), permanentes (WILLINSKY et al., 2003). Entretanto, em casos com idade avançada e doença vascular grave, os exames não invasivos devem ser priorizados, buscando evitar um procedimento com punção arterial e navegação do cateter intraluminal. A arteriografia cervical digital está demonstrada abaixo, na Figura 2, em imagem com estenose de carótida cervical por placa de ateroma no bulbo carotídeo.

Figura 2 – Imagem de uma arteriografia digital cervical demonstrando a placa de aterosclerose (pelo zoom a esquerda da imagem) envolvendo o bulbo carotídeo



Fonte: O autor (2016).

2.1.2. Tratamento da estenose carotídea

2.1.2.1. Revascularização carotídea por endarterectomia

A revascularização carotídea por CEA é uma técnica cirúrgica pela qual se trata a estenose de carótida, fazendo que o fluxo sanguíneo cerebral se restabeleça pela retirada da placa de ateroma internamente da artéria carótida extracraniana cervical. Historicamente, a primeira reconstrução da artéria carótida por lesão aterosclerótica estenosante foi realizada por Carrea, em 1951, em Buenos Aires, na Argentina, tendo sido publicada em 1955 (CARREA; MOLINS; MURPHY, 1955). No entanto, a primeira endarterectomia bem-sucedida foi realizada por De Bakey, em 1953. Após seguir por dezenove anos o mesmo paciente operado, seu trabalho foi à publicação em 1975 (DEBAKEY, 1975; ROBICSEK et al., 2004). Houve enorme difusão mundial com o primeiro tratamento de ressecção do segmento carotídeo patológico seguido de anastomose término-terminal da carótida cervical, procedimento que foi realizado por Eastcott et al., cujo relato do caso foi publicado em 1954 (EASTCOTT; PICKERING; ROB, 1954).

Os resultados iniciais dos mais importantes estudos sobre a endarterectomia em pacientes sintomáticos foram reportados pelo *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators* (NASCET, 1991) e pelo *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group* (ECST, 1991), que demonstraram um altíssimo benefício da realização de endarterectomia carotídea em pacientes com estenose severa de carótida cervical entre 70 e 99% (TAYLOR; WHISNANT, 1991). Tal benefício foi demonstrado pela prevenção de AVC ipsilateral com um número necessário para tratamento ou NNT (do inglês *number needed to treat*) de 6 e intervalo de confiança de 95% = 5-9, benefício para qualquer AVC ou morte com NNT de 6 e intervalo de confiança de 95% = 5-10. Os resultados dessa mesma cirurgia com estenose moderada, que se refere às estenoses abaixo de 70% (50 a 69%), revelaram benefícios moderados com NNT de 24, ou seja, 24 pacientes precisam ser operados para prevenir um AVC ipsilateral e NNT de 14 para prevenir qualquer AVC ou a morte. Não há benefício com a endarterectomia em pacientes sintomáticos com estenose entre 30-49%, e há contraindicação cirúrgica em estenoses carotídeas abaixo de 30% (PEREIRA, 2006).

Há, também, autores que demonstram maior benefício com a CEA em um subgrupo de pacientes sintomáticos com estenose > 50% e, por isso, adotam a endarterectomia para tal subgrupo, onde se encaixam homens, presença de oclusão contralateral, idade superior a 75 anos, sintomas hemisféricos, placa irregular e doença intracraniana associada (ROTHWELL et al., 2003).

Os benefícios da endarterectomia em pacientes assintomáticos foram demonstrados no ACAS (EXECUTIVE COMMITTEE FOR THE ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS STUDY, 1995) em pacientes masculinos com estenose carotídea igual ou maior que 60%. O ACST (HALLIDAY; THOMAS; MANSFIELD, 1995) demonstrou, basicamente, que a CEA reduziu pela metade o risco de AVC fatal, tendo havido benefício tanto em homens quanto em mulheres (ROTHWELL et al., 2004).

Segundo Barnett et al. (1998), a taxa global de AVC e morte em pacientes submetidos à CEA demonstrou ser de 6,5%, porém, a taxa de isquemia sequelar ou permanente e morte foi de apenas 2,0%. Também, estudos demonstram que a endarterectomia de carótida cervical é um procedimento de benefício duradouro para os pacientes, já que o período de seguimento foi de, no mínimo, oito anos (SPETZLER et al., 1986).

2.1.2.2. Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso da estenose carotídea é realizado com antiagregantes plaquetários, principalmente o ácido acetilsalicílico (AAS), na maioria das vezes, associado a clopidogrel ou dipiridamol e estatinas. Os fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes *mellitus* e obesidade, devem ser muito bem controlados, assim como a descontinuação do hábito de fumar (DONNAN et al., 2008). O uso de medicamentos é realizado como único tratamento em pacientes que apresentam doença carotídea (com estenose sintomática menor que 70% e estenose assintomática menor que 60%) e sempre deve ser associado em pacientes que foram ou serão tratados com CEA e com CAS.

2.1.2.3. Revascularização carotídea por angioplastia com implante de *stent*

A angioplastia carotídea cervical com implante de *stent* é um procedimento para revascularização cervical absolutamente razoável e aceitável para substituir a ECA, principalmente em pacientes que apresentam comorbidades para serem submetidas ao tratamento cirúrgico, como doença cardíaca severa, restenose, radioterapia prévia local, insuficiência renal. Além disso, por muitos autores, é demonstrado como procedimento de semelhante eficácia e muitas vezes de menor risco (BATES et al., 2007).

O uso de dispositivos protetores para embolia (EPD, do inglês *embolic protection device*) cerebral durante a CAS parece ser muito importante para reduzir o risco de AVC isquêmico embólico ao longo do procedimento da implantação do *stent*, assim como um cuidadoso exame neurológico pré e pós-CAS, já que a embolização de placas durante sua realização é oito vezes maior na CAS se comparada à ECA (BIASI et al., 2006).

A angioplastia (sempre com proteção cerebral) comporta algumas recomendações clássicas, que incluem: radioterapia cervical prévia, reestenose crítica após endarterectomia, estenoses altas, fibrodisplasia, lesões próximas à emergência do arco aórtico e casos muito selecionados de pacientes de alto risco (PEREIRA, 2006).

2.1.2.4. Comparação entre os tipos de procedimentos de tratamento

Com relação à comparação entre os dois procedimentos, quando executados em pacientes sintomáticos, pode-se conferir, na literatura, que a CEA tem se mostrado mais eficaz em estudos que a comparam com a CAS, apesar de esta ser menos invasiva. Porém, além da eficácia do tipo do procedimento demonstrada pelos estudos, precisa-se levar em conta a sua aplicabilidade, ou seja, se o paciente pode ser tratado de maneira indiferente com CEA ou CAS, ou se tem condições de realizar somente cirurgia ou somente a angioplastia com implante de *stent*.

Em 2006, foram publicados os resultados de um trabalho randomizado, multicêntrico que comparou CAS com CEA em 527 pacientes sintomáticos com estenose acima de 60%. O desfecho desse trabalho foi a incidência de AVC ou morte após trinta dias de tratamento. Os resultados mostraram que a incidência de morte ou AVC em trinta dias após a CEA foi de 3,9% e de 9,6% após a CAS; em seis meses, essas taxas de incidência foram de 6,1% para CEA e 9,6% para CAS. Houve mais complicações maiores locais (AVC) após a CAS e mais complicações sistêmicas (principalmente pulmonares) após a CEA, mas as diferenças não foram significativas. Nesse estudo de pacientes com estenose carotídea sintomática de 60% ou mais, as taxas de mortalidade e acidente vascular cerebral em um e seis meses foram menores com a endarterectomia do que com a angioplastia (MAS; CHATELLIER, 2006).

O *Stent-protected percutaneous angioplasty of the carotid vs. endarterectomy* (SPACE) foi um estudo que selecionou e randomizou 1.208 pacientes, dos quais 605 foram submetidos à CEA e 595, à CAS. Seus desfechos foram baseados nos acidentes vasculares cerebrais ipsilaterais ao procedimento com duração de mais de 24 horas (ou seja, não se considerou isquemia cerebral transitória) após o procedimento proposto e, também, baseados na mortalidade desses pacientes no período de trinta dias. Incluíram-se pacientes sintomáticos, sem sequelas de AVC, com estenose > 50% pelo critério NASCET, ou 70% pelo critério ECST. Não houve diferença estatística entre a endarterectomia e a angioplastia para os desfechos citados, respectivamente demonstrada em números percentuais de AVC e morte genericamente por 6,34% para CEA e 6,84% para CAS (ECKSTEIN et al., 2008).

A comparação de angioplastia *versus* endarterectomia foi revisada em longo prazo pelo *International Carotid Stenting Study* (ICSS), publicado, em fevereiro de

2015, em um estudo randomizado que alocou 1.713 pacientes, dos quais 885 foram tratados com CAS e 858 com CEA. Esse estudo utilizou como critérios de inclusão pacientes com idade acima de 40 anos, com estenose de carótida acima de 50% de seu lúmen, que fossem sintomáticos e, ainda, que pudessem ser elegíveis e tratados por ambos os métodos. O estudo encontrou resultados que não demonstram diferença estatística significativa na efetividade em relação à prevenção dos eventos vasculares maiores como morte ou presença de déficit neurológico definitivo. A CAS apresentou maior número de eventos vasculares em geral, comparada com a CEA (15,2% *versus* 9,4%), e tais eventos foram representados pelos menores (déficits transitórios) ou pelos maiores (morte ou presença de déficit neurológico definitivo). Os autores referem que os métodos se equivalem, pois, assim como houve um maior número de complicações como déficits neurológicos na angioplastia, houve um maior número de paralisias de nervos cranianos, hematoma cervical e infarto agudo do miocárdio nas endarterectomias, além de tais desfechos não terem apresentado diferença estatística significativa (BONATI et al., 2015).

As investigações clínicas, geralmente, são projetadas para contrastar a eficácia terapêutica da CEA *versus* CAS e, ainda, para tentar decifrar a melhor terapia médica em pacientes com estenose da artéria carótida, com base nos desfechos tradicionais como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte. A função cognitiva como desfecho, por sua vez, está sendo cada vez mais reconhecida por uma medida de resultado que afeta o bem-estar do paciente e o seu estado funcional pós-procedimento de revascularização carotídea. Um declínio na função cognitiva pode ocorrer a partir de isquemias microembólicas durante a dissecação cirúrgica (CEA), ou após a instrumentação para proteção com EPD cerebral intravascular na CAS. O declínio pode ocorrer, também, a partir da hipoperfusão durante o pinçamento e clampeamento com parada de passagem sanguínea da artéria carótida cervical pela endarterectomia ou dilatação com balão imediatamente antes do implante do *stent* via endovascular.

Por outro lado, a restauração da perfusão sanguínea do encéfalo pode melhorar a disfunção cognitiva eventualmente ocorrida a partir de um estado de hipoperfusão crônica, causada pela estenose da carótida cervical. Ainda não está claro se essas complexas interações, em última análise, resultam em uma melhora ou uma deterioração na função cognitiva. Além disso, não se sabe qual dos dois métodos de revascularização carotídea tem um efeito diferencial nos resultados

cognitivo-neuropsicológicos. Entretanto, é cada vez mais nítido que há uma relação positiva entre a melhora na cognição e o prognóstico funcional dos pacientes (LAL, 2007). Os dois procedimentos são, hoje, praticamente equivalentes em eficácia clínica, preventiva e de desobstrução mecânica e reconstrução anatômica da artéria carótida cervical.

A ressonância magnética ponderada por difusão deu início a um papel importante para a comparação entre os procedimentos de revascularização carotídea com vistas às lesões isquêmicas encefálicas agudas. Alguns estudos tiveram como objetivo avaliar prospectivamente a frequência e a importância de lesões cerebrais isquêmicas ou embólicas após a CEA eletiva e a CAS, usando imagem ponderada por difusão por ressonância magnética (DW-MRI), e depois correlacionar esses achados de imagem com os resultados neuroclínicos. Um estudo publicado em 2008 avaliou, prospectivamente, a frequência e importância de lesões cerebrais na DW-MRI após CEA e após CAS; em seguida, correlacionou tais achados de imagem com os resultados neuroclínicos. A metodologia utilizada nesse estudo relatou uma análise realizada entre fevereiro de 2003 e março de 2005 em 95 pacientes consecutivos que foram submetidos à CEA ou à CAS (com um dispositivo de proteção cerebral). Um total de 59 procedimentos de CEA foi realizado em 46 pacientes de idade média de $65,8 \pm 9$ anos, e 56 procedimentos de CAS foram realizados em 49 pacientes de idade média de $66,3 \pm 9$ anos. A ressonância magnética ponderada por difusão do encéfalo foi realizada em todos os pacientes dentro de 24 horas do procedimento, tanto antes como depois (POSACIOGLU et al., 2008).

A taxa de acidente vascular cerebral pós-procedimento neste estudo foi ligeiramente superior no grupo CAS, mas essa diferença não foi significativa (5,4% vs 0,0%). Embora a incidência de lesões isquêmicas tenha sido semelhante nos dois grupos (grupo de cirurgia, 12,5%; grupo de *stent*, 13,5%), novas lesões encontradas na DW-MRI foram maiores no grupo da endarterectomia (27,1% vs 12,5%, $P = 0,041$). Essa diferença deveu-se, principalmente, a lesões não isquêmicas, como hemorragia e isquemia de zonas de transição vascular. Na análise de pacientes com isquemia embólica, a incidência de acidente vascular cerebral sintomático e infarto maior foi em número mais elevado no grupo da CAS. Porém, quando utilizados dispositivos de proteção durante a CAS, a incidência de complicações embólicas foi semelhante à da CEA. O estudo mostra, também, que os resultados clínicos da CAS

precisam ser melhorados, se comparados com os da CEA para tentar inferir alguma situação significativa (POSACIOGLU et al., 2008).

2.2. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (fMRI)

A fMRI (do inglês *functional MRI*) é um método de imagem não invasivo que não necessita de radiação ionizante para gerar suas imagens (KIM; OGAWA, 2012; LOGOTHETIS et al., 2001). Trata-se de uma técnica indireta empregada para medir a ativação dos neurônios cerebrais, em que a mensuração ocorre através de alterações hemodinâmicas. A fMRI baseia-se na lógica de que, para haver atividade neuronal, é necessário energia (por exemplo, com consumo de glicose e de oxigênio) para a manutenção e restauração de potenciais de membrana que realizam integração e sinalização. A variação do nível do oxigênio em regiões do cérebro causa alterações no campo magnético, que são medidos pelo equipamento de ressonância magnética. Portanto, a fMRI é uma medida indireta da atividade neuronal, e as imagens geradas representam áreas funcionais do cérebro. Com a fMRI, é possível medir a atividade cerebral com uma alta resolução espacial em relação a outros métodos de imagem, tais como o eletrencefalograma (EEG), a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *positron emission tomography*) e a magnetoencefalografia (MEG), sem comprometer demasiadamente a resolução temporal (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004).

2.2.1. Sinal BOLD

Tipicamente, estudos sobre a fMRI pretendem compreender como diferentes regiões no cérebro se ativam, dependendo da tarefa que o paciente ou voluntário está realizando dentro do equipamento. A fMRI é baseada na captação do sinal BOLD (do inglês *blood oxygenation level dependence*). Tal sinal é medido indiretamente, sendo mapeadas as regiões do cérebro que obtêm alteração do nível de oxigenação. Em 1936, o químico americano Linus Pauling e seu aluno Charles Coryell conduziram uma investigação sistemática da estrutura molecular da hemoglobina. No decorrer desses estudos, eles descobriram um notável fato: a molécula de hemoglobina tem propriedades magnéticas diferenciadas, dependendo se é ou não é ligada ao oxigênio. Enquanto a hemoglobina oxigenada, ou

oxiemoglobina (Hb), é diamagnética, a hemoglobina desoxigenada, ou desoxiemoglobina (dHb), é paramagnética (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004).

O sinal BOLD representa o contraste entre dHb e Hb no sangue medido pela fMRI. Seiji Ogawa e seus colegas foram pioneiros na descoberta desse mecanismo de contraste intrínseco em 1990 (KIM; OGAWA, 2012). Os neurônios não armazenam reservas internas de glicose e oxigênio, que são essenciais para o seu adequado funcionamento. Com o aumento da atividade neuronal, normalmente em resposta a uma solicitação para processamento de informação, os neurônios necessitam de mais glicose e oxigênio, que são fornecidos rapidamente pela corrente sanguínea. Para essa resposta hemodinâmica, descargas de glicose e oxigênio no sangue ocorrem para neurônios ativos de forma mais rápida do que para neurônios inativos. Isso resulta em um excesso de oxiemoglobina localizada na região ativa, dando origem a uma alteração mensurável na relação entre o dHb e o Hb. Assim, o contraste entre ambos proporciona um marcador de atividade localizável por ressonância magnética (MACY et al., 2013).

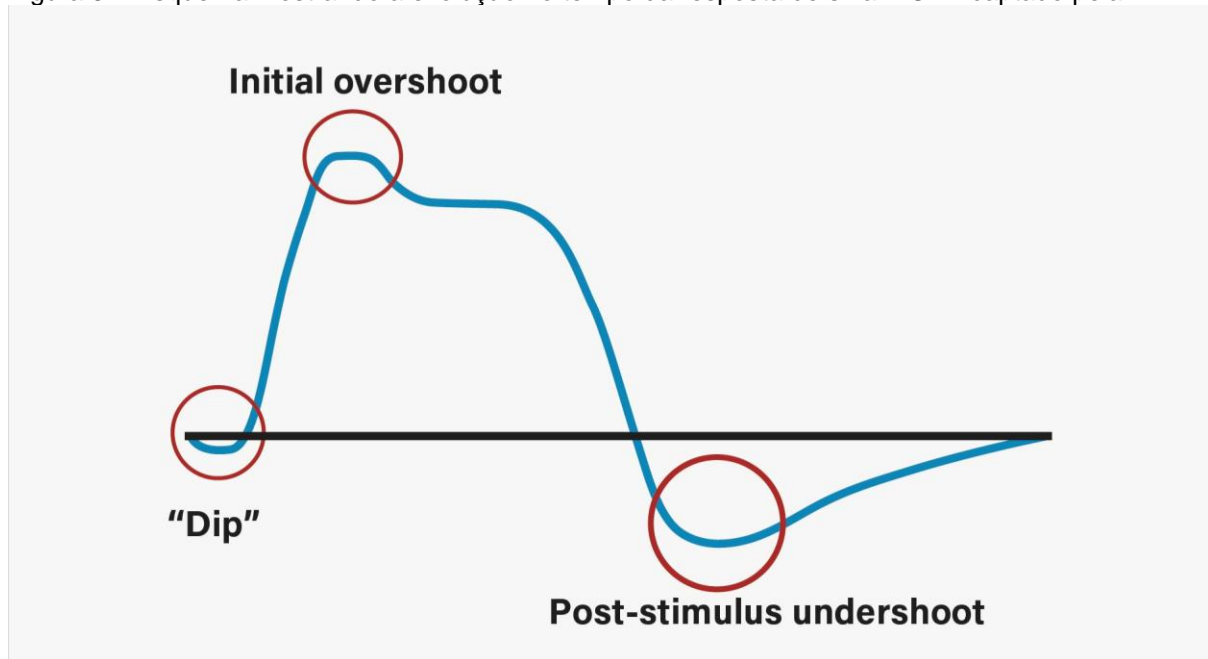
Para funcionar, o neurônio utiliza primeiro a energia disponível e mais rápida, que é o oxigênio, causando, assim, um aumento do metabolismo e da quantidade de desoxiemoglobina no local rapidamente. A entrega de oxigênio de que o córtex cerebral necessita é diretamente relacionada com a regulação do fluxo sanguíneo local e independe da necessidade metabólica.

Sabe-se que há um aumento de Hb na região do cérebro que está realizando alguma atividade, e, segundo Huettel (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004), não quer dizer que o sinal BOLD seja o resultado da presença dessas moléculas em si, mas esse sinal poderia vir da expulsão das moléculas de desoxiemoglobina. Há uma diferença de sinal captada no sinal BOLD em diferentes regiões do cérebro, porque, no mesmo momento, áreas distintas do cérebro apresentam uma perfusão diferente por motivos variados, como: diferentes diâmetros de vasos, diferente metabolismo cerebral da glicose, alteração de fluxo sanguíneo. Como essas medidas dos dados de imagem são indiretas, e como outros eventos ocorrem simultaneamente, o sinal BOLD pode evidenciar alterações por outras variáveis que não somente a Hb e a dHb (HUETTEL; SONG; MCCARTHY, 2004).

Em resumo, o que se sabe é que o sinal BOLD consiste na representação, na fMRI, de uma região que tenha um aumento de atividade funcional cerebral e dependa da oxigenação local da hemoglobina. Na captação do sinal BOLD pela

fMRI, quando há um estímulo que provoque ativação em uma região do cérebro, existe uma perda de sinal inicial e, depois, um aumento considerado, até que, após um pico negativo, retorne em alguns segundos, novamente de maneira basal (Figura 3). Esse tipo de resposta hemodinâmica é normalmente observado no sinal da fMRI, quando é provocada uma ativação.

Figura 3 – Esquema mostrando a evolução no tempo da resposta de sinal BOLD captado pela fMRI

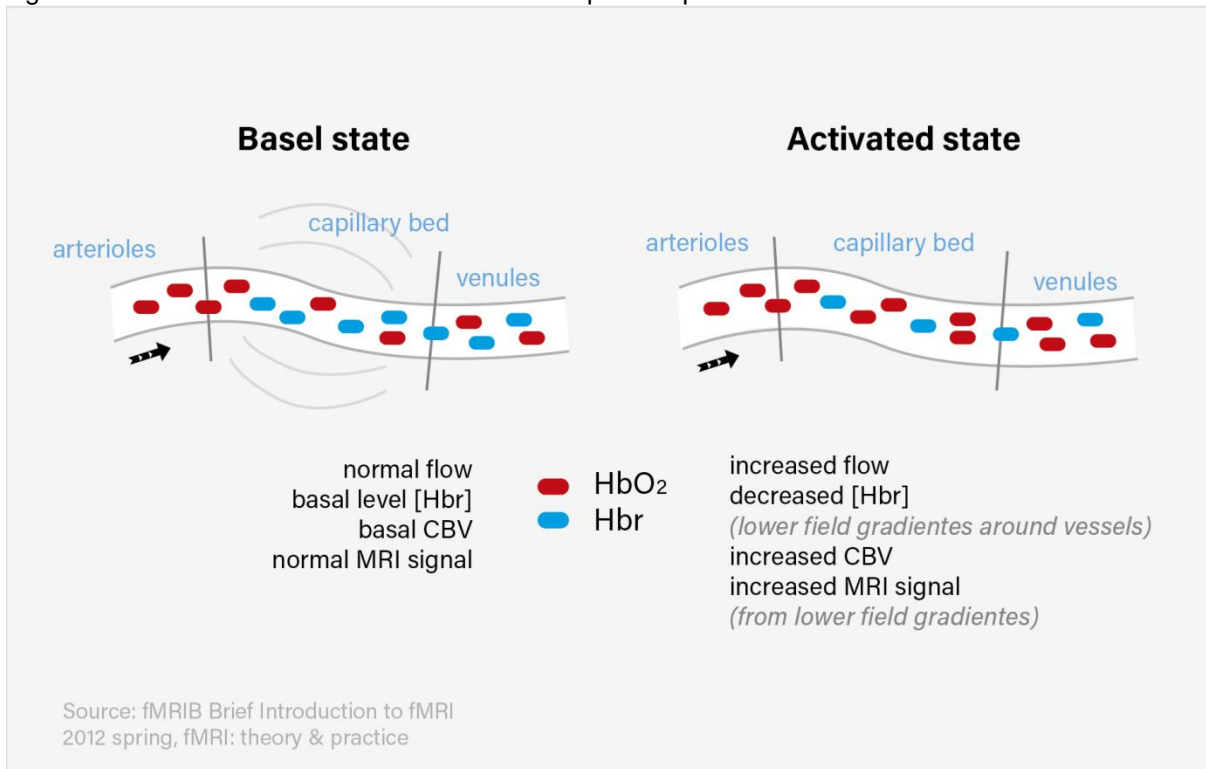


Fonte: Huettel; Song; McCarthy (2004).

Nota: A resposta rápida tem um pico negativo *Dip* em cerca de dois segundos pós-estímulo, os principais picos de resposta positiva em cerca de cinco segundos *Initial overshoot*. O sinal apresenta, então, um pico negativo *Post-stimulus undershoot* e retorna à linha de base após cerca de 24 segundos.

As alterações hemodinâmicas capilares e regionais, assim como a captação e liberação da molécula de oxigênio pela hemoglobina, estão representadas na Figura 4 (JEZZARD; CLARE, 2001), a qual demonstra os capilares com uma função cerebral em repouso à esquerda e, ao lado, os capilares com aumento da Hb com sua cascata regional de alterações concomitantes.

Figura 4 – Fluxo usual e aumento do fluxo dos capilares quando ativados



Fonte: Jezzard; Clare (2001).

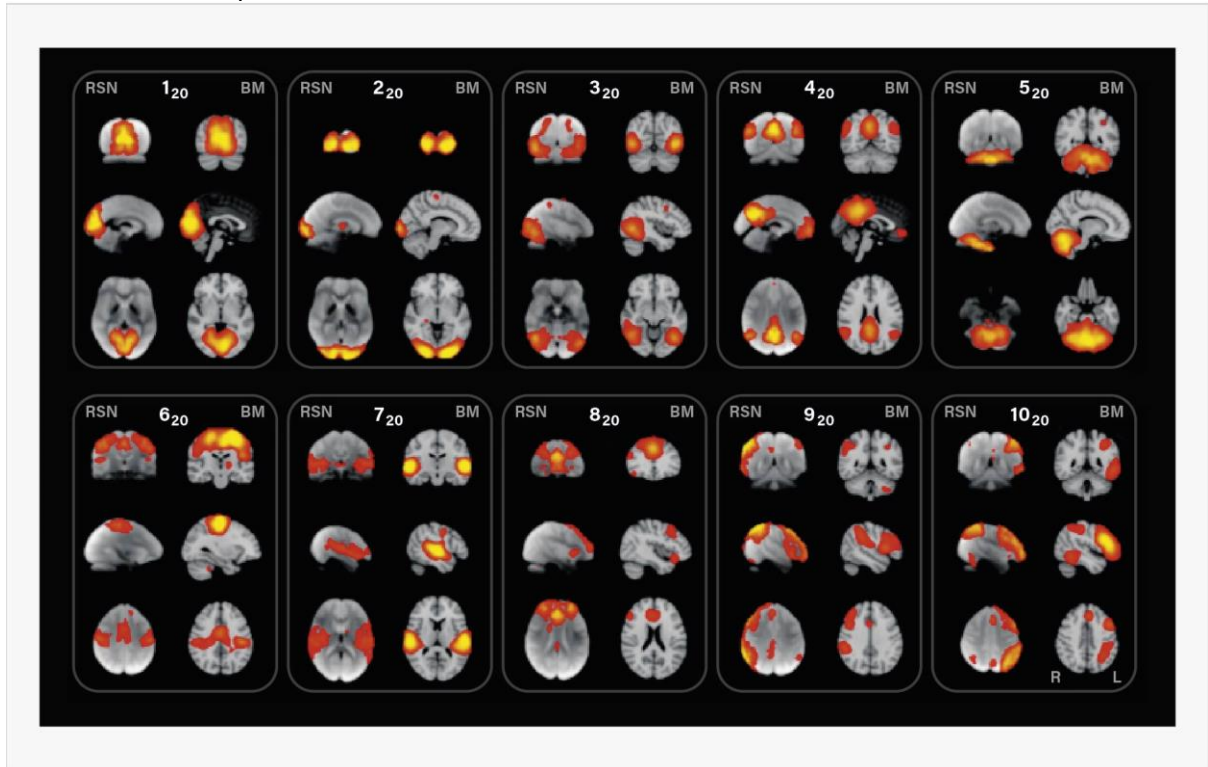
Nota: Demonstra-se, à esquerda, no estado basal (*basal state*), o fluxo usual dos capilares, com presença basal de Hb e dHb e consequente captação normal na fMRI. À direita (*activated state*), pode-se observar um aumento do fluxo dos capilares, presença diminuída de dHb e consequente aumento de sinal na fMRI.

2.2.2. Ressonância magnética funcional em estado de repouso

Com a fMRI, é possível identificar as regiões do cérebro que se ativam quando o paciente executa uma tarefa específica. Porém, mesmo quando o paciente não está executando tarefa alguma, é possível fazer uma análise do funcionamento do cérebro. Quando o paciente está em repouso, ou seja, ainda que teoricamente não esteja realizando tarefa alguma, podem-se detectar quais áreas estão funcionalmente em sincronia (AURICH, 2014). O princípio da rs-MRI é que, mesmo que o paciente esteja em repouso, podem-se detectar regiões do cérebro que usualmente se ativam conjuntamente, quando alguma tarefa é realizada. Esse fenômeno foi descrito no artigo de Smith et al. (2009). Através de técnicas estatísticas, é possível verificar que regiões do cérebro normalmente se ativam simultaneamente, quando se está realizando uma tarefa. Por exemplo, áreas motoras formam uma rede funcional, mesmo quando não se está realizando uma tarefa motora. A Figura 5 mostra dez regiões concomitantemente ativas quando são

realizadas tarefas e também detectadas pela análise de rs-MRI. Nesta figura, para cada rede, à esquerda, é mostrado um mapa da análise feita por rs-MRI e, à direita, pela fMRI com tarefa.

Figura 5 – Dez redes cerebrais conjuntamente ativas quando são realizadas tarefas e também detectadas pela análise de rs-MRI



Fonte: Smith et al. (2009).

Na literatura atual, inúmeros estudos sobre a conectividade encefálica se destacam na área da neurociência (BISWAL et al., 1995, 2010; FOX, 2010). Esses estudos almejam entender como diferentes regiões no cérebro estão relacionadas e conectadas funcionalmente, assim como mapear as redes funcionais do cérebro (*functional brain networks*). Assim, além da avaliação morfoestrutural da substância branca por tractografia, que estuda basicamente a conectividade estrutural do cérebro, é possível realizar o estudo da conectividade funcional. A conectividade funcional foi originalmente definida como “a correlação temporal da medida do índice neurofisiológico em diferentes áreas do encéfalo” (AERTSEN et al., 1989). O primeiro estudo que observou a conectividade funcional pela fMRI foi realizado por Biswal et al. (BISWAL et al., 1995). Nesse estudo, verificou-se que regiões do cérebro que usualmente ficam ativas quando se está realizando uma atividade motora também eram funcionalmente correlacionadas quando o voluntário não

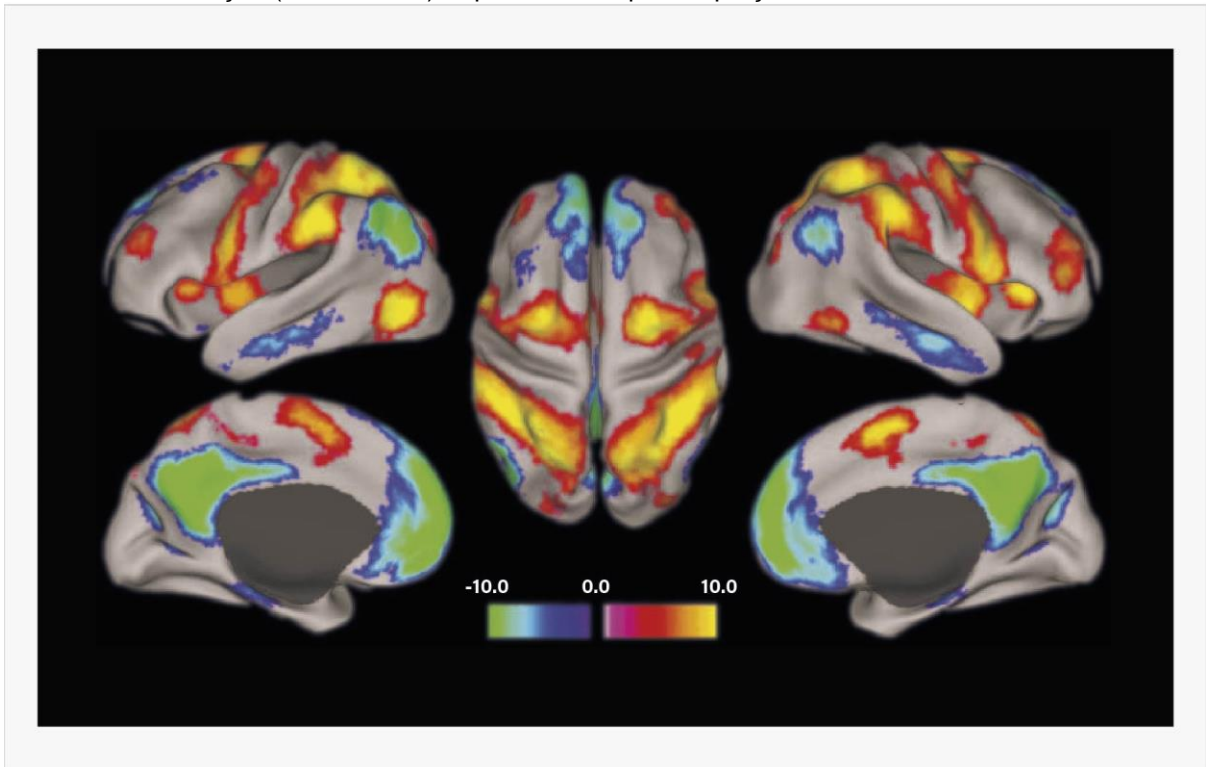
estava realizando movimento algum. Nas duas últimas décadas, no entanto, a mudança de foco para essa correlação levou ao desenvolvimento de quadros cada vez mais complexos para descrever as relações de conectividade funcional entre regiões do cérebro.

O substrato para as redes funcionais constitui as conexões neurais com liberação contínua de neurotransmissores e as conseqüentes mudanças hemodinâmicas locais igualmente contínuas, que promovem funcionalidade cerebral em um determinado momento. Não se sabia, entretanto, até que ponto as regiões cerebrais estavam ativas quando o cérebro estava "em repouso". Dessa hipótese é que surgiu a rs-MRI. O repertório completo de redes funcionais utilizadas pelo cérebro em ação, ou seja, praticando uma tarefa, é contínuo e dinamicamente ativo, mesmo quando em repouso, sem realizar tarefas, ou mesmo anestesiado, o que é representado na neuroimagem pela rs-MRI (SMITH et al., 2009).

No desempenho das atenções exigidas pelas tarefas cognitivas, determinadas regiões do cérebro aumentam rotineiramente sua atividade, enquanto outras rotineiramente têm sua atividade diminuída. Por isso, precisa-se saber que existe uma dicotomia de funcionalidade das regiões cerebrais, ou seja, quando no mesmo momento em algumas áreas ocorre um aumento da funcionalidade cerebral, em outras áreas ocorre uma redução da funcionalidade. As áreas de aumento da funcionalidade afins a uma área preestabelecida como uma ROI (do inglês *region of interest* ou *seed*) terão um valor positivo de correlação. Em contrapartida, se estiverem com funcionalidade diminuída em relação à *seed*, serão áreas de anticorrelação (correlação negativa).

Podem-se observar, na Figura 6, regiões do encéfalo de maior relação com as áreas de atenção e memória operacional, as quais representam as "áreas de tarefa", ou seja, que estão habitual e funcionalmente conectadas, mesmo que o encéfalo esteja em repouso. As áreas citadas são ROI de tarefas-positivas, ou seja, de correlação, ou que tenham uma atividade sincrônica. As áreas desativadas durante a atenção e memória operacional são definidas como áreas de tarefas-negativas (em inglês, *task-negative*), isto é, representam uma anticorrelação, assim como uma atividade de assincronia com as "áreas de tarefa" (FOX et al., 2005).

Figura 6 – Áreas de correlação de memória operacional e atenção (amarelo e vermelho) e de anticorrelação (azul e verde), representadas pela captação de voxels



Fonte: Fox et al. (2005).

Pesquisas sobre a conectividade funcional encefálica, usando a técnica de estado de repouso na fMRI, trouxeram um dramático aumento nas opções analíticas para descrever e resumir a organização funcional do cérebro (MARGULIES et al., 2010). O cérebro humano consiste em uma rede muito eficiente e precisa, havendo intercomunicação de um grande número de regiões que apresentam sua própria função, porém, estão constantemente dividindo informações. Essas informações são processadas e transportadas entre as regiões cerebrais que estão interligadas estrutural e funcionalmente (VAN DEN HEUVEL; HULSHOFF POL, 2010).

2.2.3. Métricas de conectividade

Os métodos de processamento para a rs-MRI são, basicamente, divididos em dois tipos, os *seed dependent* e os *seed independent*. O primeiro grupo depende de uma região específica basal (*seed*), uma ROI, para ser comparado com outras regiões do encéfalo. O segundo grupo é independente de uma *seed* e realiza a análise de todo o encéfalo. Tais categorias analíticas aplicadas podem ser citadas como *seed-based functional connectivity* (SBFC), *regional homogeneity* (ReHo),

independent component analysis (ICA), *graph-theory* e *voxel-mirrored homotopic connectivity* (VMHC).

2.2.3.1. *Seed-based functional connectivity*

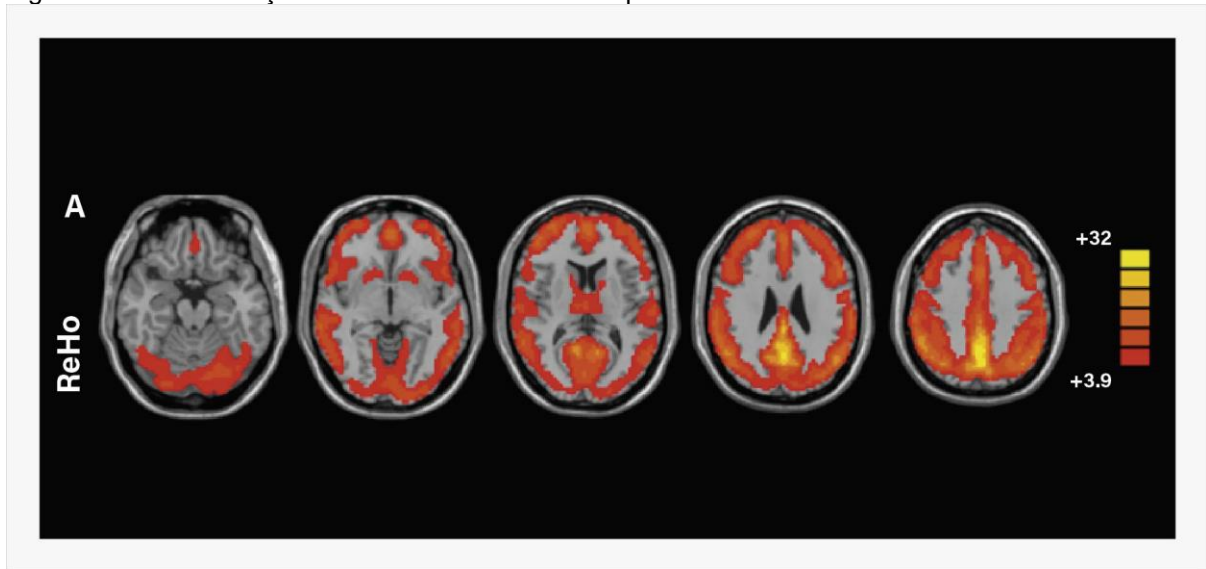
A correlação baseada em uma *seed* é uma das formas mais comuns de explorar conectividade funcional dentro do cérebro. Fundamentada na média da série de tempo dos voxels dentro da *seeds* ou ROI, a conectividade é calculada como a correlação dessa série do tempo com a série temporal de todos os voxels do cérebro. O resultado da SCA é um mapa de conectividade mostrando a correlação para cada voxel. Esse mapa indica quão bem a série temporal está correlacionada com a série temporal da *seed*. Exemplificando, ao se inserir uma *seed* na região motora no lado direito do cérebro, na região do córtex motor, haverá uma alta correlação com os voxels na região motora esquerda do cérebro (BISWAL et al., 1995; LI et al., 2009). Após esse mapa ser calculado, é feita uma transformação de *r-para-z* de Fisher (*Fisher's r-to-z transform*), para que os resultados possam ser inseridos em testes paramétricos.

2.2.3.2. *Regional homogeneity*

Regional homogeneity é uma medida *seed independent*, baseada em voxel da atividade cerebral, que avalia a semelhança ou sincronização entre a série temporal de um dado voxel e seus vizinhos mais próximos (ZANG et al., 2004) Essa medida é fundamentada na hipótese de que a atividade intrínseca do cérebro é manifestada por *clusters* de voxels, e não por voxels individuais.

O coeficiente de concordância de Kendall (KCC) (LIU et al., 2010) é utilizado como um índice para avaliar essa semelhança entre a série de tempo dentro de um *cluster* de um dado voxel e os seus vizinhos mais próximos. O ReHo não requer definição anterior de regiões de interesse e pode fornecer informações sobre a atividade local e/ou regional em todo o cérebro, como se pode observar na Figura 7.

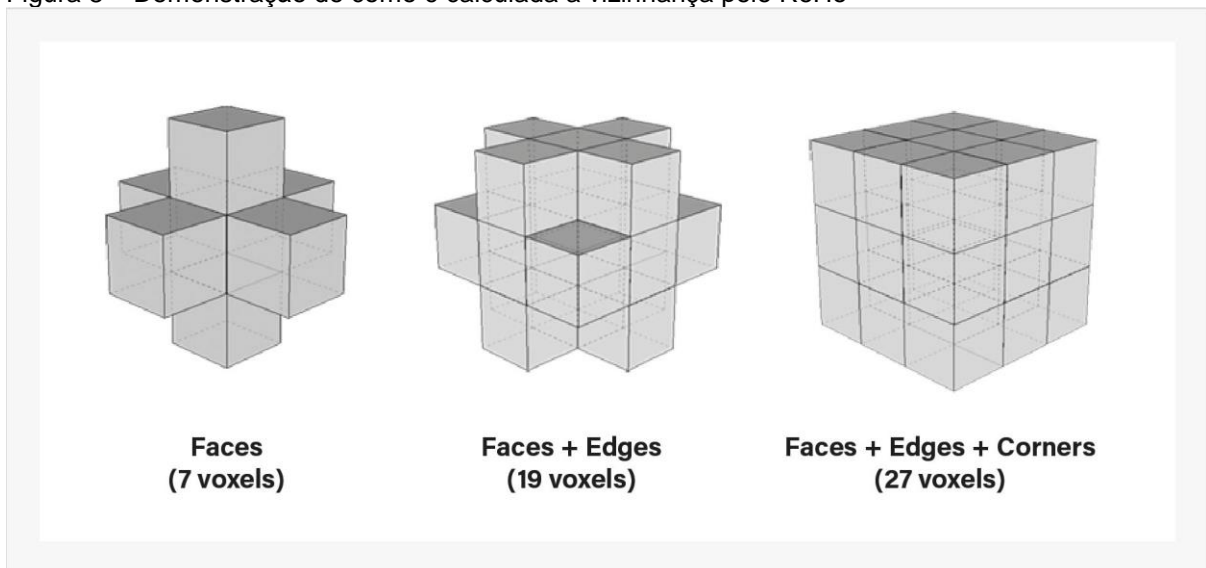
Figura 7 – Demonstração da conectividade cerebral por ReHo



Fonte: Liu et al. (2010).

A Figura 8 mostra como é calculada a vizinhança de voxels pelo ReHo. A vizinhança pode ser de 7 voxels, como mostrado na imagem mais à esquerda. O voxel no qual é calculado o ReHo está localizado no centro, e os vizinhos são os voxels que compartilham uma face com o voxel central. Para a vizinhança de 19 voxels, são considerados vizinhos os que compartilham uma face e borda com o voxel central. Por fim, em uma vizinhança de 27 lados, são considerados vizinhos todos os voxels que fazem parte da vizinhança de 19 lados, além dos voxels que compartilham um canto com o voxel central.

Figura 8 – Demonstração de como é calculada a vizinhança pelo ReHo



Fonte: <http://fcp-indi.github.io/docs/user/reho.html>.

2.2.3.3. *Independent component analysis*

Esta técnica estatística tem ganhado destaque em rs-fMRI, em análises de dados, como um método para determinar a distribuição espacial de distintas redes funcionais do cérebro. Em comparação com as demais aplicações da rs-fMRI, a ICA oferece várias vantagens: não requer suposições sobre locais de redes, as redes podem ser distribuídas sem uma *seed* focal e podem ser conduzidas com o pré-processamento mínimo, já que usualmente o ruído é extraído através de um ou múltiplos componentes durante a análise (BECKMANN et al., 2005; DAMOISEAUX et al., 2006; KIVINIEMI et al., 2003; VAN DE VEN et al., 2004). O ICA analisa e identifica componentes (redes) independentes, somente se baseando nos dados funcionais. O ICA é igualmente conhecido como “*blind source separation*”, nome que se refere à separação de sinais com a descoberta de suas fontes de origem de maneira cega. O método busca fontes com dados dotados de características similares de sinal BOLD. A análise com ICA pode ser realizada individualmente (em cada paciente), ou em grupo (CALHOUN et al., 2001).

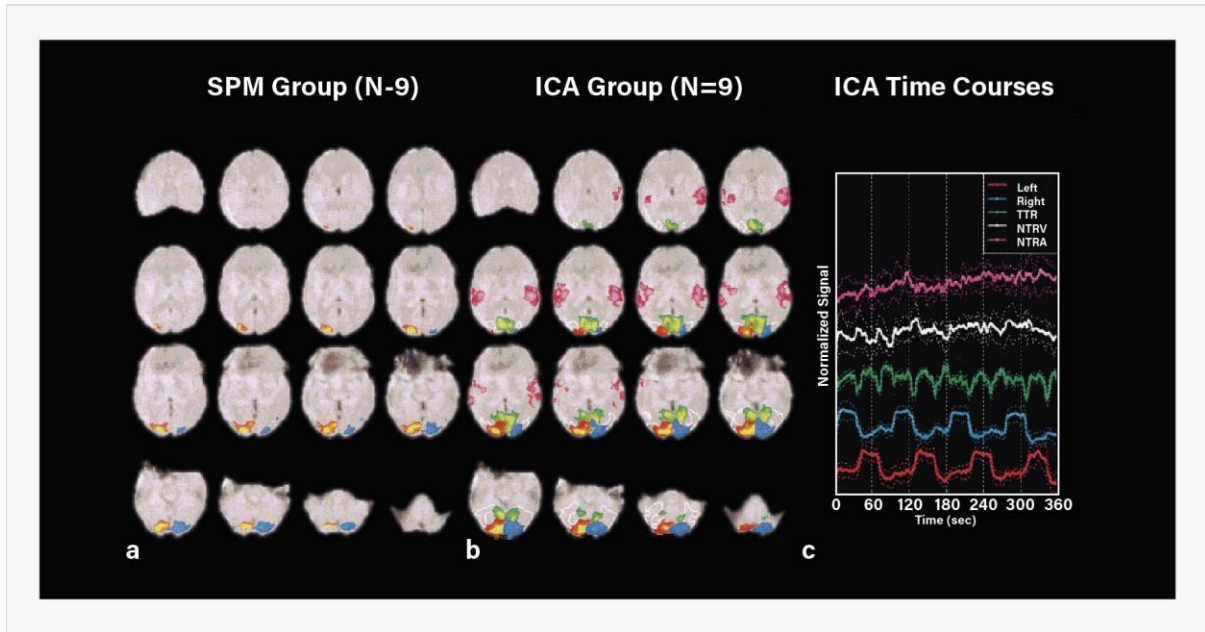
As tarefas habitualmente executadas pelo ICA são evidenciadas na Figura 9, onde o ICA também pode ser aplicado para analisar dados de fMRI com tarefa (CALHOUN et al., 2001). Pode-se notar, nas imagens à esquerda (“*SPM Group*”), a maneira usual de processar dados de fMRI, onde a ativação no lóbulo occipital pode ser visualizada com dois *clusters*, um em amarelo (e vermelho) e outro em azul.

Na região central (“*ICA Group*”) da Figura 9, notam-se as imagens representadas pela técnica de análise de ICA. Pelo ICA, é possível detectar, automaticamente, um maior número de regiões que estão se ativando (em sincronia) durante a tarefa. A imagem mostra as regiões do cérebro que estão em sincronia no momento em que o paciente está realizando uma tarefa, mas também é possível identificar redes do cérebro que não estão relacionadas com a tarefa, por exemplo, a região auditiva primária, mostrada em rosa. Essas regiões se encontram em sincronia, mesmo que não estejam sendo recrutadas para realizar uma tarefa. De modo similar, é feita a análise de rs-MRI.

Na coluna da direita da Figura 9, ainda, podem-se observar as linhas coloridas, as quais representam o tempo de sinal de cada rede funcional. Se cada rede apresenta um tempo de sinal, podem-se identificar quais estão em tempos semelhantes, ou, mesmo, em tempos completamente diferentes. As redes funcionais

estão em sincronia quando seus tempos de sinal são parecidos. Mais especificamente, notam-se, na Figura 9, as linhas em azul, vermelho e verde, que evidenciam uma alta sincronia de atividade representada pela similaridade dos seus tempos de sinais, mais precisamente, similaridade de voxels encontrada em suas regiões (CALHOUN et al., 2001).

Figura 9 – As áreas coloridas representam regiões de tarefas identificadas pelo ICA que estão trabalhando em sincronia



Fonte: Calhoun et al. (2001).

2.2.3.4. *Graph-theory*

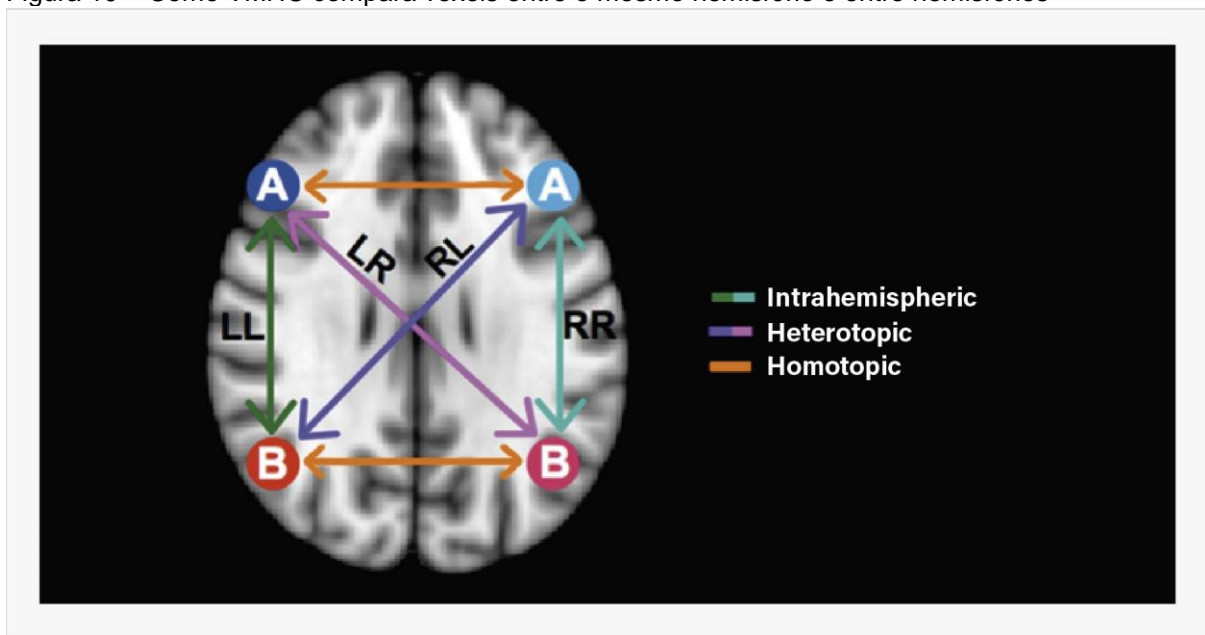
Em contraste com as demais aplicações, fornece ferramentas para descrever e caracterizar diferentes propriedades intrínsecas de configuração de rede, como eficiência, distância e modularidade (separação dos componentes em módulos). De acordo com essa análise, a conectividade estrutural do cérebro pode ser descrita em grafos, revelando elementos neuronais que estão ligados por suas extremidades, representando, assim, conexões físicas como sinapses, ou mesmo neurônios (BULLMORE; SPORNS, 2009).

2.2.3.5. *Voxel-mirrored homotopic connectivity*

Analisa a sincronia da conectividade intra e entre os hemisférios e pode analisar, mais especificamente, áreas intra-hemisféricas (no mesmo hemisfério

cerebral), heterotópicas (anatomicamente distintas entre hemisférios diferentes) e homotópicas (anatomicamente idênticas entre hemisférios diferentes) (GEE et al., 2011). A Figura 10 demonstra o esquema básico da comparação dos voxels desse método de análise. A homotopia funcional, isto é, a sincronia nos padrões de atividade espontânea entre as regiões em cada hemisfério homotópico (anatomicamente correspondente), é uma característica fundamental da arquitetura funcional do cérebro. Embora haja padrões homotópicos de repouso, a conectividade funcional tem sido observada em todo o cérebro, e a força dessa ligação pode variar entre regiões. Essa variação é válida para refletir o grau da especialização hemisférica e regional no processamento de informações (STARK et al., 2008).

Figura 10 – Como VMHC compara voxels entre o mesmo hemisfério e entre hemisférios



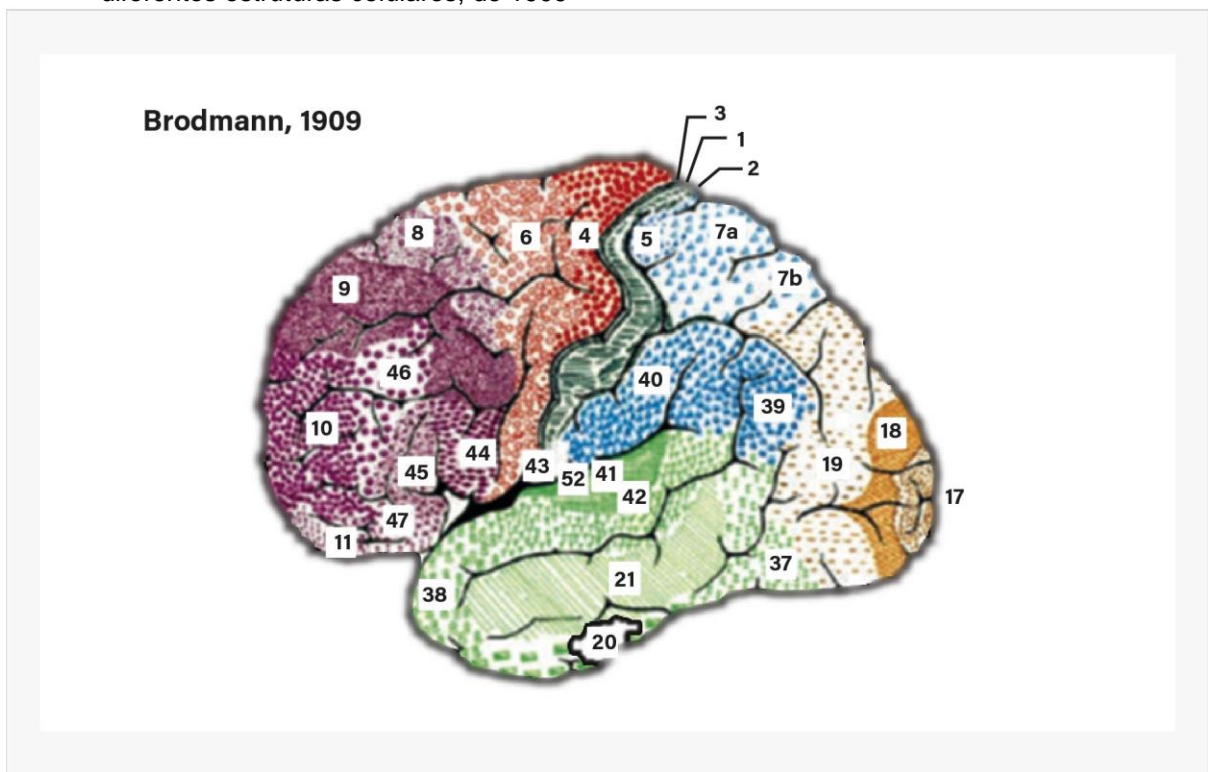
Fonte: adaptado de Gee et al. (2011).

2.2.4. Localização de *clusters*

As imagens de fMRI e rs-MRI e suas regiões de interesse tipicamente são localizadas por regiões anatomicamente definidas. Um dos mapas mais utilizados em pesquisa em neuroimagem são as áreas de Brodmann. Originalmente divididas em 43, estas foram descritas em 1909 por Korbinian Brodmann, um anatomista que baseou essa divisão na organização citoarquitetural dos neurônios que observou no córtex cerebral. Dessa maneira, as áreas de Brodmann são regiões do córtex

cerebral definidas com base nas suas estruturas citoarquitetônicas e organização de suas células e ainda muito utilizadas para mapear regiões do encéfalo e suas diferentes funções. As imagens funcionais coletadas utilizam como padrão as áreas de Brodmann para padronizar a localização de suas ativações. Uma das imagens do mapa original das áreas de Brodmann está representada na Figura 11 (ZILLES; AMUNTS, 2010).

Figura 11 – Imagem do mapa de Brodmann com as regiões corticais representadas por números de diferentes estruturas celulares, de 1909



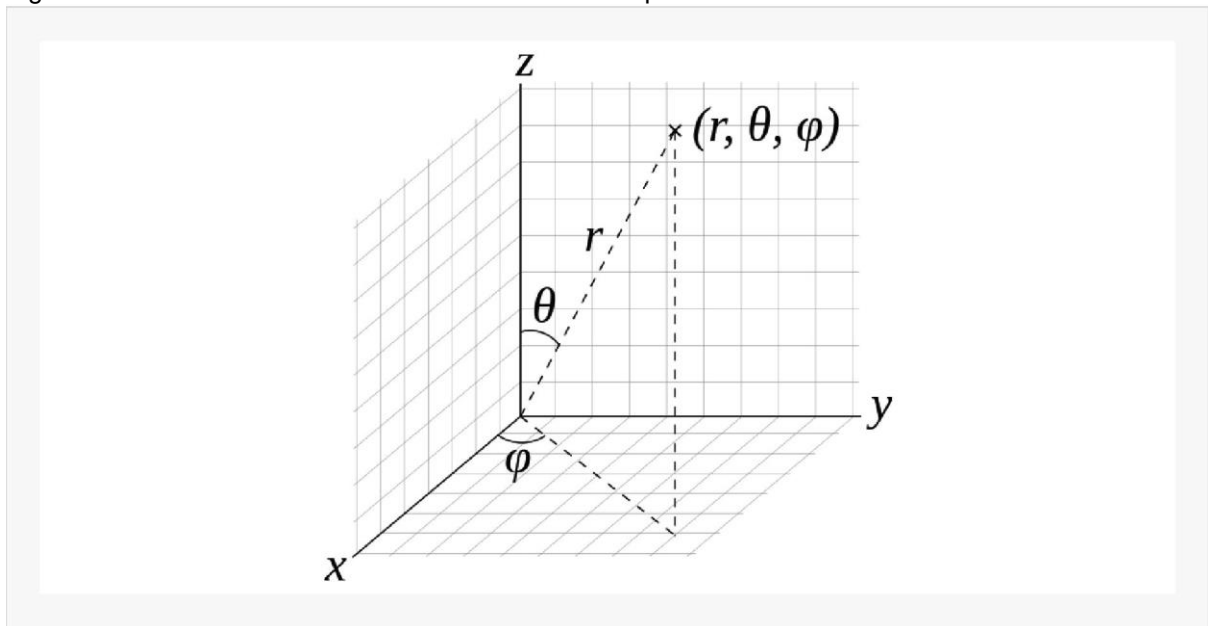
Fonte: Zilles; Amunts (2010).

Assim, os *clusters* a serem apresentados nos resultados desta Tese serão descritos utilizando as áreas de Brodmann como referência, representadas pela sua citoarquitetura.

As áreas de Brodmann, ou regiões cerebrais, foram localizadas anatomicamente nas imagens funcionais utilizando as coordenadas de Talairach, as quais são conhecidas como um sistema tridimensional, ou, mesmo, um atlas do cérebro humano. A localização de estruturas cerebrais é mapeada utilizando três coordenadas para a localização, e realiza-se um modelo anatômico basal. Ainda é comum o uso de coordenadas de Talairach em estudos de imagem cerebral funcional, para localizar lesões cerebrais e orientar a estimulação transcraniana de

regiões do cérebro (TALAIRACH; SZIKLA, 1980). Podem-se observar, na Figura 12, as três coordenadas (x , y , z) utilizadas nesse sistema. Porém, atualmente, estudos de neuroimagem estão utilizando cada vez mais o *template* MNI152 (Montreal Neurological Institute), que é gerado pela média de 152 imagens de cérebros de voluntários saudáveis. O MNI 152 é reconhecido como um *template* mais adequado em relação ao Talairach, pois este último baseia-se em somente um cérebro pós-morte.

Figura 12 – Sistema de coordenadas esféricas usado por Talairach



Fonte: Weisstein (2005).

2.3. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Os vários tipos de desfecho após a revascularização carotídea têm sido esmiuçados na literatura há vários anos, tais como AVC, morte, infarto agudo do miocárdio, reestenose. A cognição é um fator a ser avaliado com maior robustez, pois nenhum efeito restaurador específico houve no funcionamento cognitivo de pacientes após CEA, por exemplo, em estudos recentes (BOSSEMA et al., 2005). O comprometimento pré-operatório dos pacientes com estenose de carótida cervical, em vários domínios cognitivos, pode ser causado por fatores que pacientes com diferentes tipos de doenças vasculares podem ter em comum, tais como a doença dos pequenos vasos, ou outras anomalias detectadas dentro do cérebro.

A avaliação neuropsicológica (AN) é um método para examinar o cérebro por meio do estudo de seu produto comportamental (LEZAK, 2004). É utilizada uma tarefa específica, a fim de medir particularmente uma função cognitiva, servindo não somente para a tomada de decisões diagnósticas, mas também para programas de reabilitação (ARDILA; OSTROSKY-SOLÍS, 1991).

Todos os sujeitos da amostra foram avaliados com os testes neuropsicológicos nos dois grupos no período imediatamente pré e pós-procedimento. A bateria de testes da avaliação neuropsicológica constou dos seguintes instrumentos:

2.3.1. Escala de Memória de Wechsler

A Escala de Memória de Wechsler (*Wechsler Memory Scale – III*, WMS-III) é uma bateria de testes de memória, constituída por testes que avaliam a memória verbal, denominada “memória lógica”, e a memória visual (mv), denominada “reprodução visual”. Sua versão para língua portuguesa foi publicada em 2008. Nos testes de memória lógica I e II, é possível avaliar a habilidade de reter o conteúdo de duas histórias que são apresentadas oralmente. Cada história é lida separadamente, de forma pausada, seguida de evocação imediata pelo sujeito, que deve reproduzir o texto o mais fielmente possível (forma I, memória imediata). Solicita-se nova evocação das mesmas histórias após 30 minutos (forma II, memória tardia). No teste que avalia memória visual (reprodução visual), pode-se mensurar a capacidade de retenção do material visual sob a forma de quatro cartões com desenhos geométricos impressos. Apresenta-se um cartão de cada vez, por 10 segundos, para que o sujeito o reproduza em seguida (forma I, memória de curto prazo) e depois de 30 minutos (forma II, memória de longo prazo) (WECHSLER, 1997).

2.3.2. Teste de Nomeação de Boston

A forma reduzida do Teste de Nomeação de Boston consta de quinze palavras e é encontrada na bateria CERAD (do inglês *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*), validada no Brasil por Bertolucci e colegas em 2001 (BERTOLUCCI et al., 2001).

O teste avalia a capacidade de nomear figuras de objetos através de respostas espontâneas e compõe-se de quinze itens desenhados em preto e branco, graduados segundo critérios de dificuldades para a população. O teste funciona como rastreio para identificar se existem alterações da linguagem, como dianomias, anomias e parafasias.

2.3.3. Teste de Fluência Verbal Semântica e Fonológica

O Teste de Fluência Verbal Semântica e Fonológica (FAS) avalia a capacidade do indivíduo de gerar o maior número de palavras dentro de uma categoria específica (no caso, nomes de animais) durante um tempo limite de 60 segundos. Nesse teste, são avaliados aspectos da linguagem, memória operacional e funções executivas. A pontuação consiste em um ponto para cada palavra dita. No FAS, os sujeitos são instruídos a gerar o maior número possível de palavras, menos nomes próprios, diminutivos e gerúndio em três provas, de 60 segundos cada, iniciando com as letras F, A e S. A pontuação consiste em um ponto para cada palavra dita. Avalia fluência verbal fonológica (BRUCKI et al., 1997; TOMBAUGH, 1999).

2.3.4. Inventário de Depressão de Beck

Originalmente criado por Beck e colaboradores em 1961 e revisado em 1979 e 1982, o Inventário de Depressão de Beck (BDI, do inglês *Beck Depression Inventory*) é um instrumento para medida da intensidade de sintomas da depressão, não sendo utilizado para diagnóstico de quadros específicos, e sim como uma medida escalar, com itens descritivos de atitudes e sintomas que podem ser encontrados em diferentes categorias nosológicas. Do ponto de vista clínico, pode oferecer importantes subsídios, não só pelo nível em que recai o escore total, mas também em relação ao conteúdo específico da configuração assumida pelos itens assinalados, que revela o padrão sintomático descrito pelo paciente (CUNHA, 2001). O BDI é uma das escalas de autoavaliação mais usadas para identificação de intensidade de sintomas de depressão, na pesquisa e na prática clínica (MARDER, 1999). Pacientes com altos escores passaram por uma avaliação clínica extensa e

detalhada. Portanto, o BDI pode ser o instrumento de diagnóstico útil para o rastreamento e a identificação de pacientes sintomáticos (KANNER; PALAC, 2000).

2.3.5. Inventário de Ansiedade de Beck

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI, do *inglês Beck Anxiety Inventory*) é uma escala de autorrelato que mede a intensidade dos sintomas de ansiedade, composta por 21 itens. Cada sintoma apresenta-se numa escala de 0 (nada) a 3 (muito, quase não posso suportar), e cada item apresenta-se numa escala de 4 pontos com graus de gravidade crescentes de sintomas de ansiedade. Treze itens estão relacionados aos sintomas fisiológicos, cinco itens aos sintomas cognitivos e três itens representam sintomas somáticos e cognitivos. A pontuação foi a seguinte: 0-10 pontos, grau mínimo de ansiedade; 11-19, grau leve; 20-30, grau moderado; 31-63, grau grave (CUNHA, 2001).

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Este projeto tem como objetivo principal analisar e comparar imagens do encéfalo de rs-fMRI em pacientes com estenose carotídea cervical, para identificar possíveis alterações da conectividade funcional cerebral entre os dois grupos de procedimentos para revascularização carotídea (CEA *versus* CAS). Assim, busca-se compor dados objetivos para aperfeiçoar o planejamento do tipo de terapia a ser realizada nesses pacientes, ou seja, poder, talvez, identificar melhor o tipo de procedimento a ser proposto pelos resultados encontrados neste trabalho como foco nas conexões cerebrais funcionais.

3.2. ESPECÍFICOS

- a) Avaliar e comparar os resultados neurocognitivos entre os dois métodos (CEA *versus* CAS).
- b) Identificar a relação entre a revascularização carotídea pelos dois procedimentos (CEA *versus* CAS) e as isquemias cerebrais com tradução clínica.
- c) Comparar e analisar os resultados pré e pós-procedimentos (por CEA e CAS) das conexões por rs-MRI.
- d) Comparar e analisar os resultados pós-procedimentos (por CEA e CAS) das conexões por rs-MRI com os resultados das avaliações neuropsicológicas.

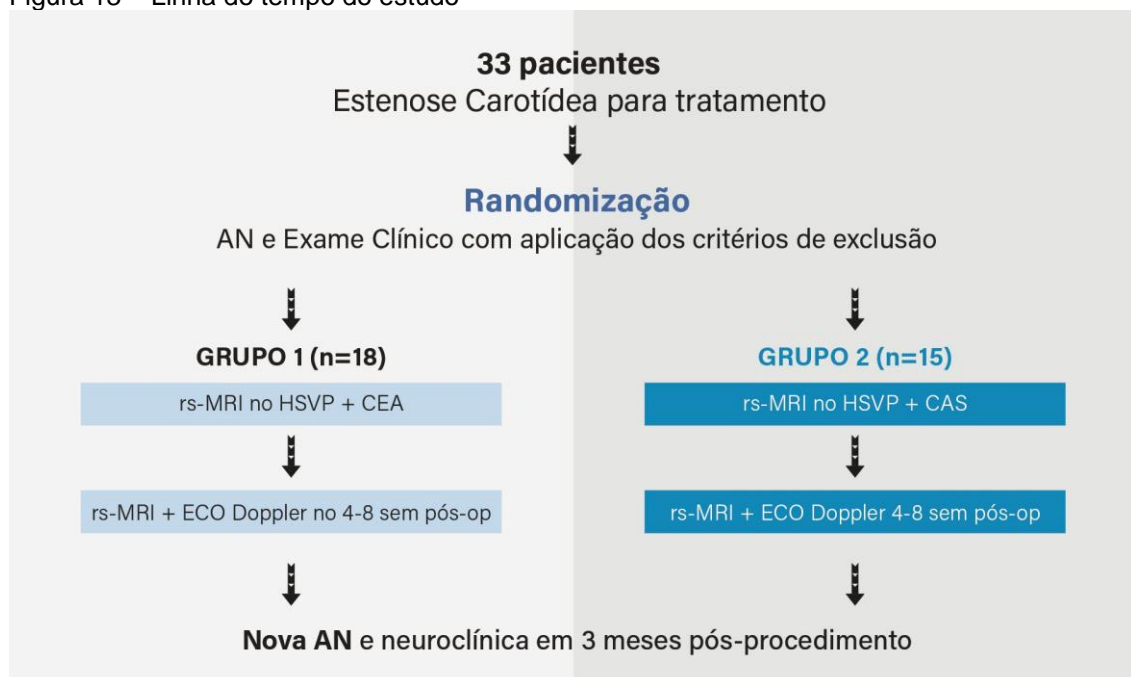
4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado de maneira que 33 pacientes com estenose de artéria carótida cervical, pela presença de placa de ateroma, foram selecionados para o tratamento. A arteriografia digital cervical e cerebral foi realizada em todos os pacientes para diagnóstico definitivo da estenose carotídea, por ser o exame “padrão-ouro” para definir o prosseguimento do tratamento. Para a inclusão no trabalho, todos os pacientes, obrigatoriamente, teriam condições de ser tratados por qualquer um dos dois tipos de procedimento: endarterectomia (Grupo 1) ou angioplastia (Grupo 2). Esses pacientes, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram randomizados para o respectivo tipo de tratamento.

Seguindo o protocolo, todos eles foram submetidos aos testes neuropsicológicos, exame clínico neurológico e a uma rs-MRI antes da realização dos procedimentos. Após essa etapa, o tratamento foi instituído com CEA para aqueles do Grupo 1 (18 pacientes), ou com CAS para aqueles do Grupo 2 (15 pacientes). Após quatro a oito semanas do procedimento, os pacientes foram submetidos a um novo exame, rs-MRI, ECO *doppler* de carótidas, assim como novos testes neuropsicológicos e exames neurológicos clínicos foram aplicados.

O estudo está delineado, basicamente, na linha do tempo demonstrada na Figura 13.

Figura 13 – Linha do tempo do estudo



Fonte: O autor (2016).

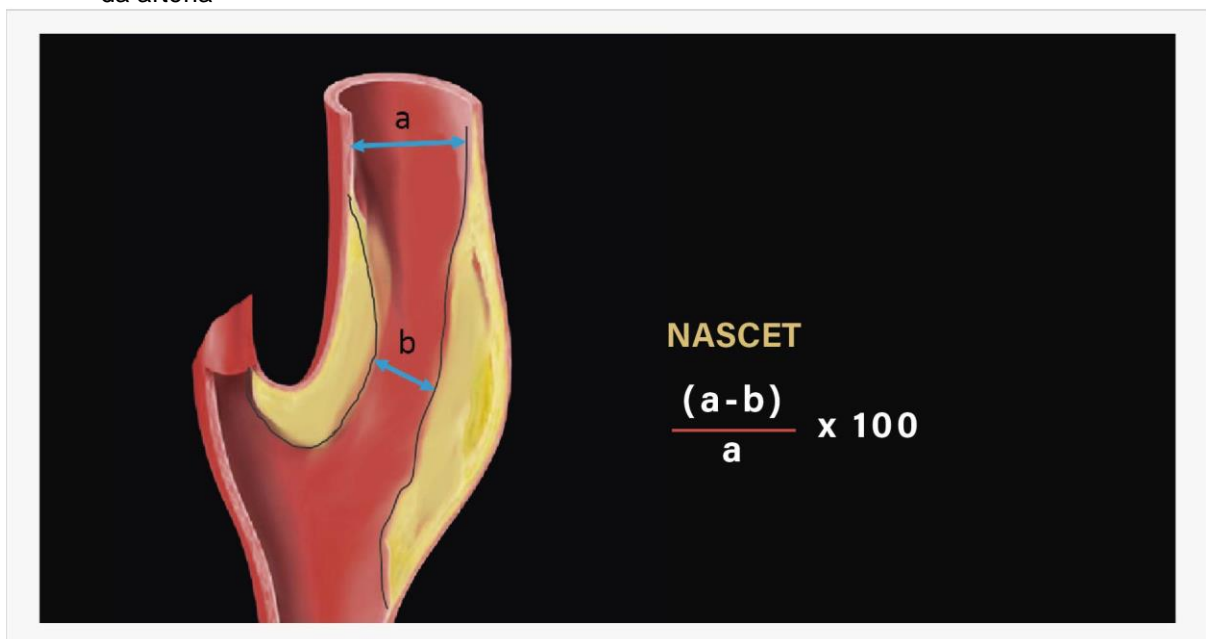
4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.1.1. Critérios de inclusão

Pacientes assintomáticos acima de 40 anos, com estenose carotídea acima de 60%. Entre os pacientes sintomáticos, foram tratados os que possuíam estenose carotídea acima de 70% (FERGUSON et al., 1999; HALLIDAY; THOMAS; MANSFIELD, 1995; ROTHWELL; GOLDSTEIN, 2004; ROTHWELL et al., 2003). Todos os pacientes, obrigatoriamente, eram destros, poderiam ser tratados por ambos os métodos (CAS e CEA) e concordaram, sempre juntamente com um familiar, em participar do estudo, tendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo A).

Para realizar o cálculo do grau de estenose carotídea, um cálculo é utilizado levando em conta o maior diâmetro do lúmen da artéria carótida interna e o menor lúmen causado pela estenose arterial. Esse cálculo é realizado quando se obtém a diferença entre o maior e o menor lúmen arterial, divide-se esse resultado pelo maior lúmen e multiplica-se pelo número 100. O cálculo está representado esquematicamente na imagem da Figura 14 (FERGUSON et al., 1999).

Figura 14 – Demonstração do cálculo realizado para obter-se a porcentagem de obstrução do lúmen da artéria



Fonte: Ferguson et al. (1999).

4.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com doença neurológica grave como parkinsonismo, demência, epilepsia, doença cérebro vascular definida, encefalopatia, depressão grave e, ainda, pacientes que fazem uso de medicamentos que afetam diretamente o sistema nervoso central, os quais impeçam as respostas naturais individualizadas aos testes submetidos.

4.2. ALOCAÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes foram arrolados de forma consecutiva dentre os enfermos ambulatoriais, internados e tratados pelo Instituto de Neurologia e Neurocirurgia de Passo Fundo (INN) no hospital de referência – Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos aos testes neuropsicológicos pré-procedimentos, que também poderiam excluir pacientes com situações como demência, encefalopatia e depressão grave. Após essa etapa, os pacientes foram encaminhados para o início do protocolo do trabalho.

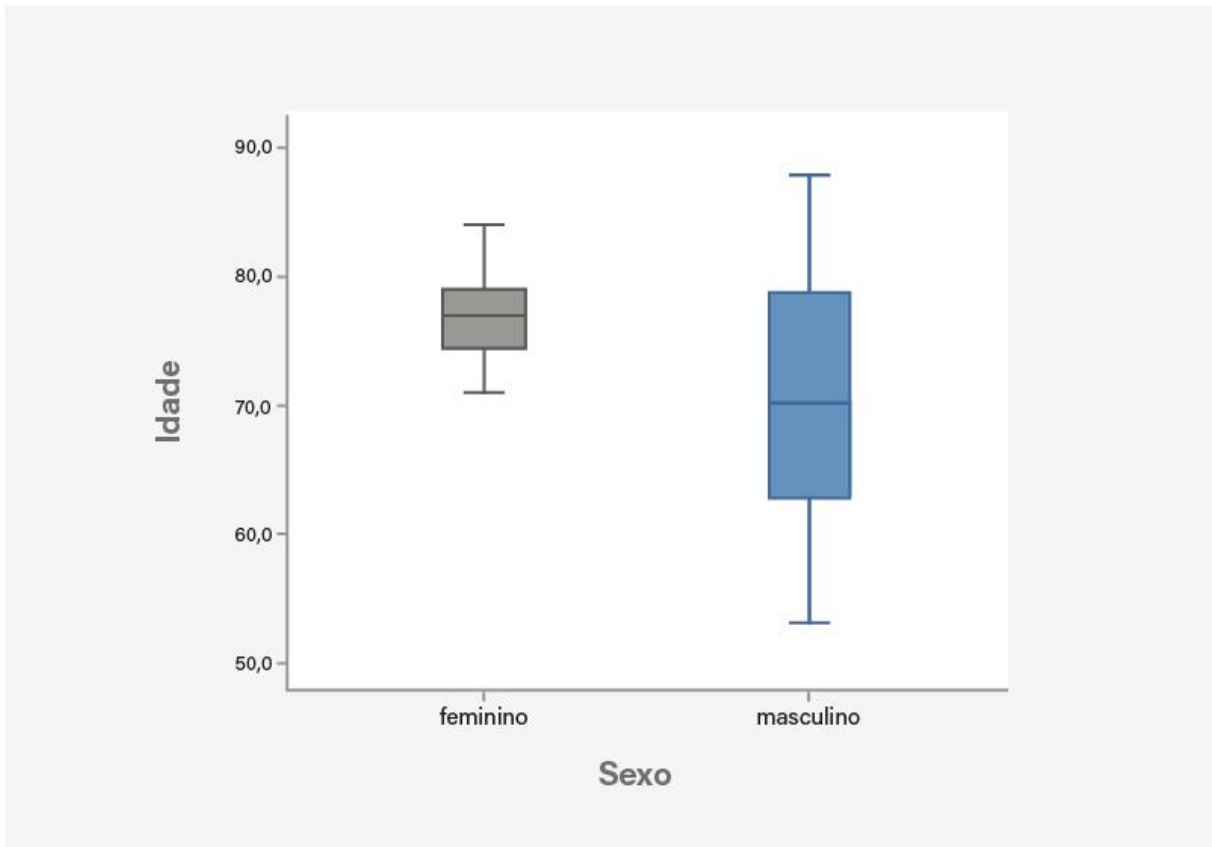
Inicialmente, após a explanação sobre a pesquisa e aceitação voluntária, o doente e familiar/responsável assinaram o (TCLE). A randomização foi realizada de maneira dicotômica com um minijogo de bingo, tendo-se definido previamente que os números pares sorteados seguiriam para o Grupo 1 (CEA) e os números ímpares, para o Grupo 2 (CAS). Os pacientes foram encaminhados para a realização de exame de imagem no serviço de ressonância magnética do HSVP, onde seria realizada a ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-MRI), já descrita. O engenheiro biomédico envolvido estava cegado para os resultados da análise neuropsicológica e o tratamento imposto (Grupo 1 ou Grupo 2).

Na consulta ambulatorial, em três meses após a revascularização carotídea, para todos os pacientes, além da revisão de rotina da neurologia e neurocirurgia com exame clínico, os testes neuropsicológicos foram aplicados novamente por uma neuropsicóloga. Tanto o neurologista ou neurocirurgião como a neuropsicóloga eram cegos quanto ao tipo de procedimento e para as alterações de neuroimagem. Os examinadores registraram em ficha apropriada os resultados coletados dos testes.

4.3. DADOS DEMOGRÁFICOS

Trinta e três pacientes foram explorados neste estudo. Quatro desses pacientes, sendo dois de cada grupo, foram excluídos somente da análise com rs-MRI devido à má qualidade das imagens. A idade média dos pacientes do gênero feminino foi de 75,3 anos \pm 8,41, e dos pacientes do gênero masculino, de 70,9 anos \pm 10,63. O Gráfico 1 demonstra a forma como estavam distribuídos demograficamente. Pode-se notar que o *box plot* do grupo de mulheres é pequeno, significando que suas idades foram homogêneas, com variabilidade baixa (coeficiente de variação de 11%), ou seja, idades concentradas próximo da média. O grupo de pacientes homens está representado por um *box* maior, evidenciando que tiveram uma idade mais dispersa em relação à média, com pouca homogeneidade entre si, ou seja, o grupo masculino apresentou uma variabilidade maior que o grupo feminino (coeficiente de variação de 15%).

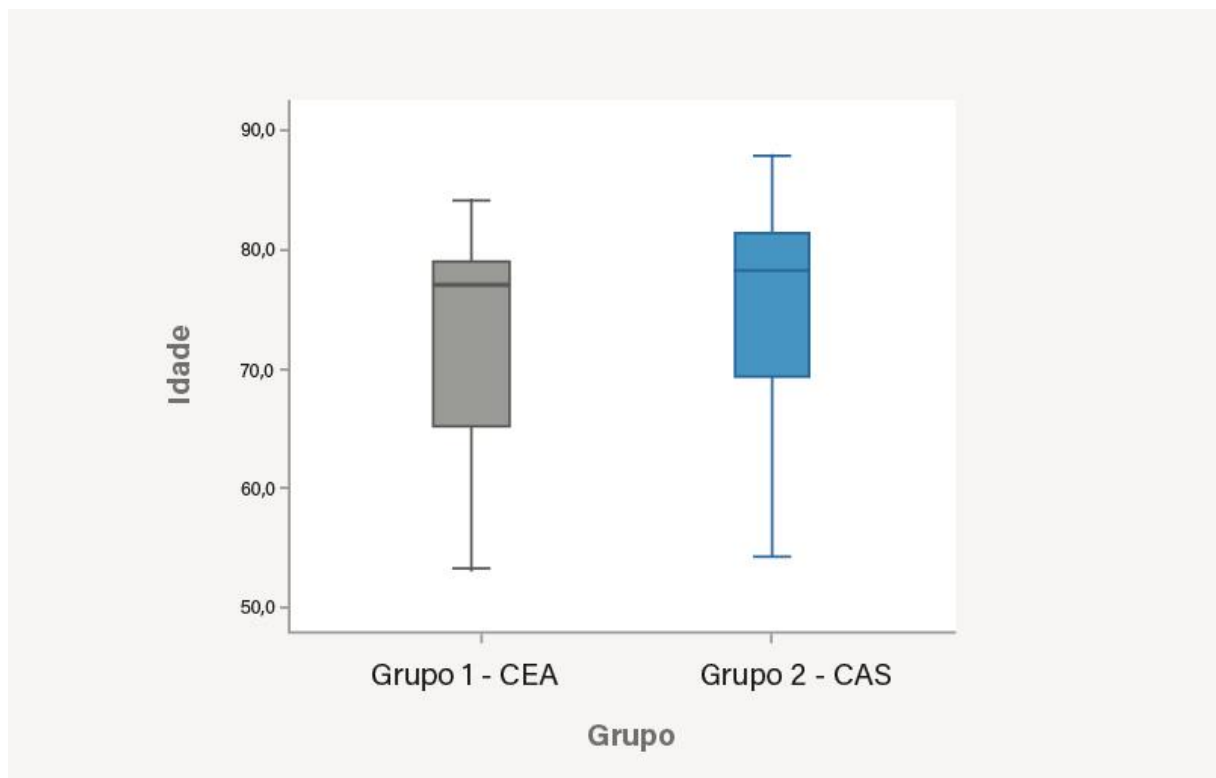
Gráfico 1 – Distribuição da idade dos pacientes e *boxes* separados por gênero



Fonte: O autor (2016).

Quando se analisaram os dados com a idade dos pacientes por grupos, pôde-se montar um gráfico de *box plot*, demonstrando uma caixa para cada grupo (Gráfico 2). Neste gráfico, pode-se notar que a idade média do Grupo 1 é de 71,3 anos \pm 9,8, e a do Grupo 2 é de 74,1 anos \pm 10,2. A idade mínima dentro do Grupo 1 foi de 53 anos, e a máxima, de 84 anos, enquanto que a idade mínima e máxima do Grupo 2 foi de, respectivamente, 54 e 88 anos. De maneira geral, observa-se uma homogeneidade entre os grupos com relação à idade de seus componentes. Os pacientes do Grupo 1 eram sutilmente mais jovens que os pacientes do Grupo 2, assim como a média de idade entre os dois grupos teve uma diferença de apenas 2,8 anos de idade.

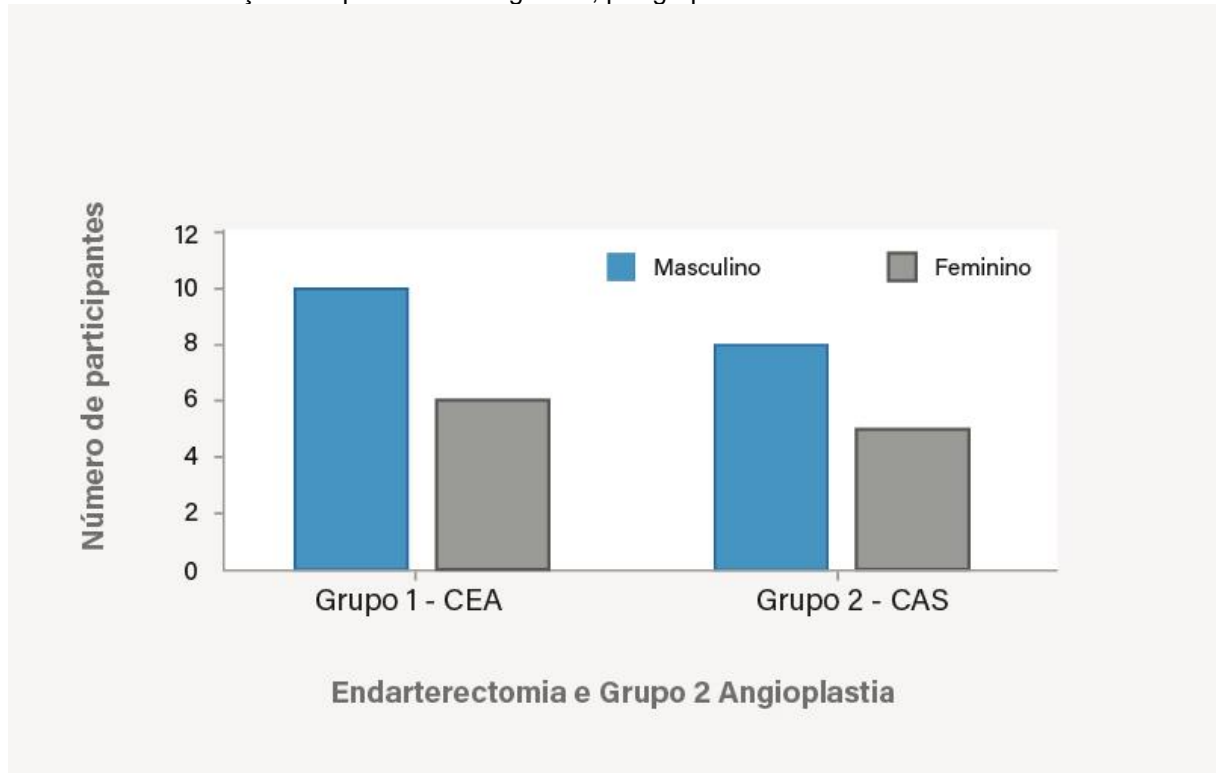
Gráfico 2 – Distribuição da idade dos pacientes e *boxes* separados para cada grupo



Fonte: O autor (2016).

A análise do gênero dos pacientes dentro de cada grupo também demonstra uma homogeneidade entre os pacientes. No Grupo 1, 10 eram do gênero masculino e 6 do gênero feminino. No Grupo 2, 8 eram do gênero masculino e 5 do gênero feminino. O Gráfico 3 demonstra essa relação.

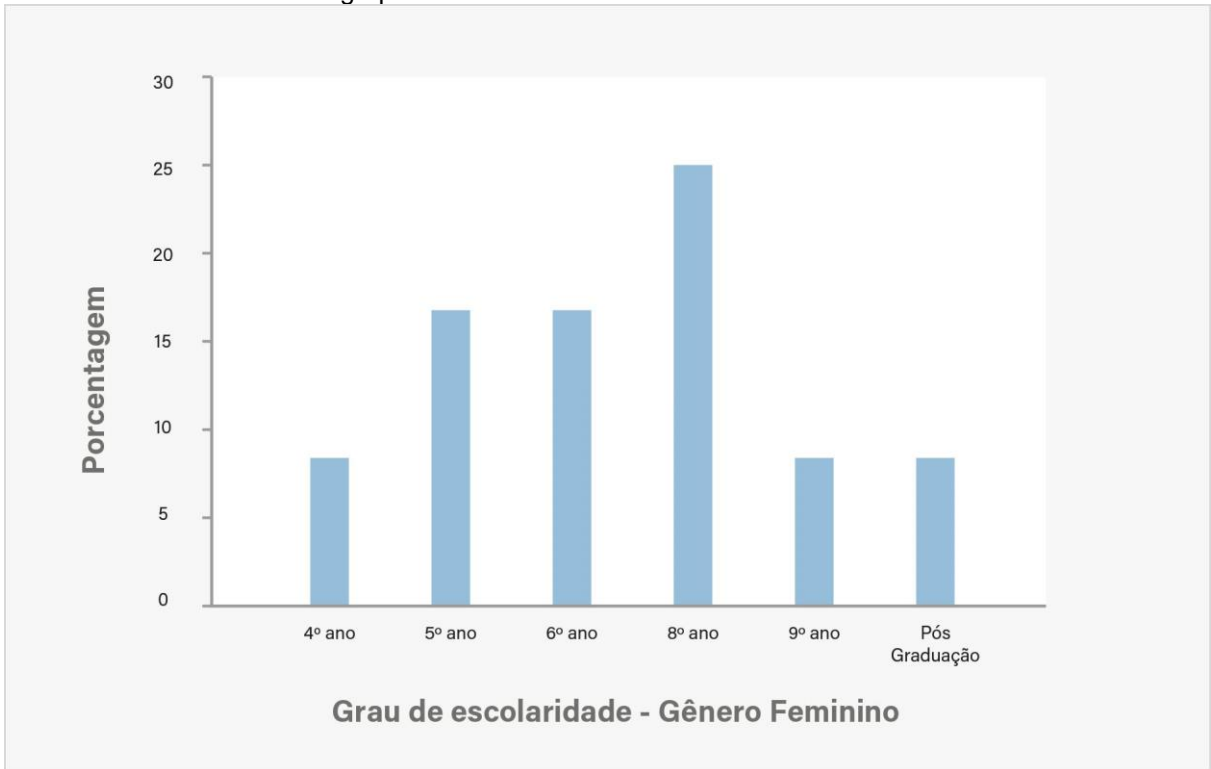
Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes em gênero, por grupo



Fonte: O autor (2016).

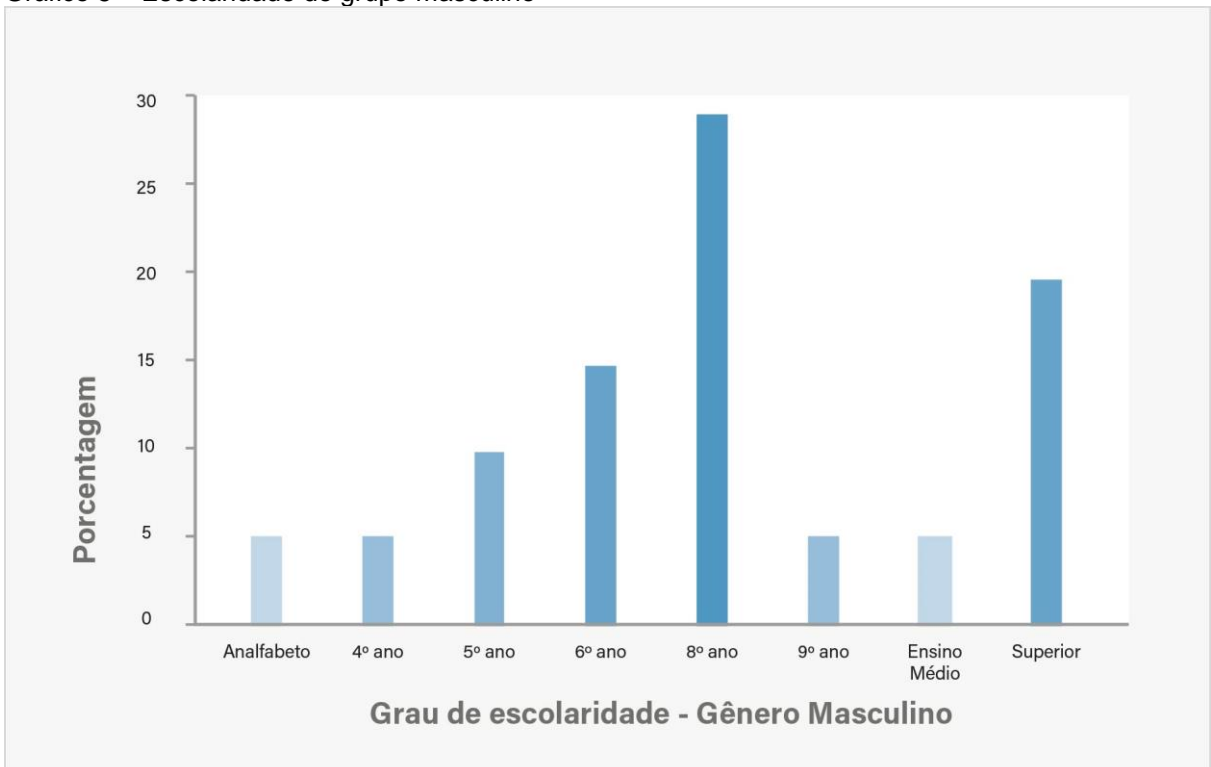
Observou-se que os pacientes tinham um grau de escolaridade relativamente homogêneo e bem distribuído entre homens e mulheres, registrando-se que o grupo feminino possuiu uma pequena tendência a maior escolaridade que o grupo masculino. Podem-se observar esses dados nos Gráficos 4, 5 e 6, abaixo, reiterando que a escolaridade mais frequente foi a oitava série em ambos os sexos.

Gráfico 4 – Escolaridade do grupo feminino



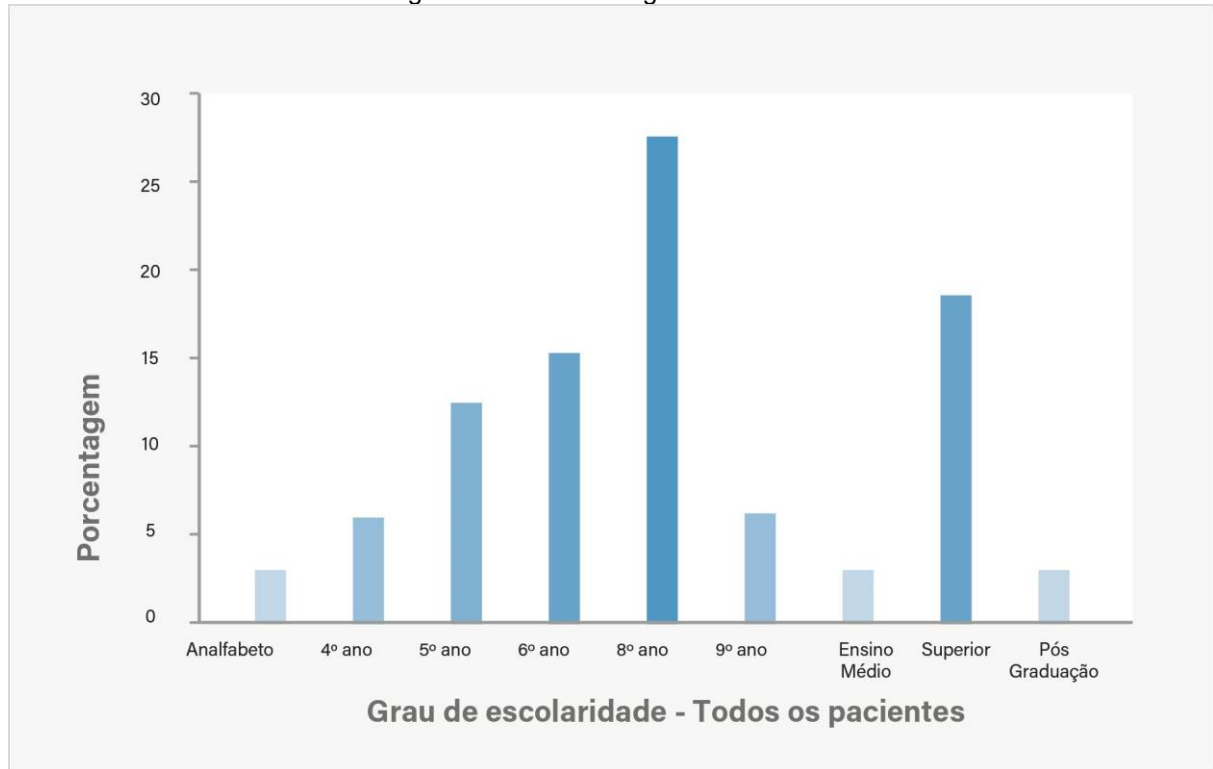
Fonte: O autor (2016).

Gráfico 5 – Escolaridade do grupo masculino



Fonte: O autor (2016).

Gráfico 6 – Grau de escolaridade geral em ambos os gêneros



Fonte: O autor (2016).

Trinta e três pacientes com estenose carotídea foram incluídos no estudo, que, sob a orientação da literatura (FERGUSON et al., 1999; HALLIDAY; THOMAS; MANSFIELD, 1995; ROTHWELL; GOLDSTEIN, 2004; ROTHWELL et al., 2003, 2004), necessitaram de tratamento. Quatro pacientes foram excluídos da análise com rs-MRI, somente ao final do estudo, devido à má qualidade das imagens. Os pacientes utilizados neste estudo foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo 1, no qual 18 pacientes foram alocados para tratamento cirúrgico (CEA); Grupo 2, em que 15 pacientes foram alocados para tratamento endovascular com *stent* (CAS). Dentro dos dois grupos, 16 foram submetidos ao procedimento na carótida esquerda e 17 na carótida direita. Os dados demográficos gerais estão representados no Quadro 1. Todos os pacientes foram submetidos a dois exames de ressonância em estado de repouso (fMRI) em um aparelho Siemens 3.0T SKYRA, um antes (pré) e um após o procedimento (pós).

Quadro 1 – Dados demográficos de cada paciente nas colunas: iniciais dos nomes, idade em anos, gênero, grau de escolaridade, lado da estenose, tipo de procedimento

N	NOME (iniciais)	IDADE (anos)	GÊNERO	ESCOLARIDADE	LADO DA ESTENOSE	PROCEDIMENTO
1	JF	65	m	Quarta série	D	CEA
2	ACW	78	f	Superior	D	CAS
3	APM	81	m	Oitava série	D	CEA
4	FB	78	m	Sétima série	E	CEA
5	JAP	71	f	Superior	E	CAS
6	MAS	58	m	Terceira série	E	CEA
7	CFC	82	f	Terceira série	E	CAS
8	OML	63	m	Primeiro grau	D	CAS
9	LD	53	m	Quinta série	D	CEA
10	ARSM	84	f	Sétima série	D	CEA
11	VM	55	m	Sétima série	D	CEA
12	JJSM	81	m	Analfabeto	D	CAS
13	TZS	80	f	Sétima série	E	CEA
14	ISD	78	f	Quarta série	D	CEA
15	SG	69	m	Sétima série	D	CAS
16	ACM	78	m	Quinta série	E	CEA
17	AL	88	m	Quinta série	D	CAS
18	ALO	67	f	Primeiro grau	E	CEA
19	AMS	65	m	Sétima série	E	CEA
20	HBA	76	m	Superior	E	CEA
21	DCS	68	m	Terceiro grau	D	CEA
22	VM	72	m	Sétima série	D	CAS
23	EDG	86	m	Terceiro grau	D	CAS
24	MPL	79	f	Quinta série	E	CAS
25	DJBC	79	f	Quinta série	E	CEA
26	DSS	79	f	Quarta série	E	CAS
27	LC	79	f	Oitava série	E	CEA
28	ASB	79	m	Primeira série	E	CEA
29	ETCB	54	f	Pós-graduação	D	CAS
30	IAT	61	m	Segundo grau	E	CAS
31	ZB	79	m	Primeira série	D	CEA
32	JLF	82	m	Quarta série	D	CAS
33	AV	87	m	Superior	E	CAS

Fonte: O autor (2016).

Ainda, pode-se relatar que os procedimentos foram realizados de maneira homogênea quanto ao lado da estenose carotídea (Quadro 2). Foram realizadas 8 endarterectomias e 9 angioplastias do lado direito, perfazendo um total de 17 pacientes tratados à direita. Foram realizadas 10 endarterectomias e 6 angioplastias do lado esquerdo, totalizando 16 pacientes tratados do lado esquerdo.

Quadro 2 – Demonstração do lado em que os procedimentos foram realizados (direito ou esquerdo)

LADO DO PROCEDIMENTO	NÚMERO DE PACIENTES		
Direito	17	(CEA = 8)	(CAS = 9)
Esquerdo	16	(CEA = 10)	(CAS = 6)

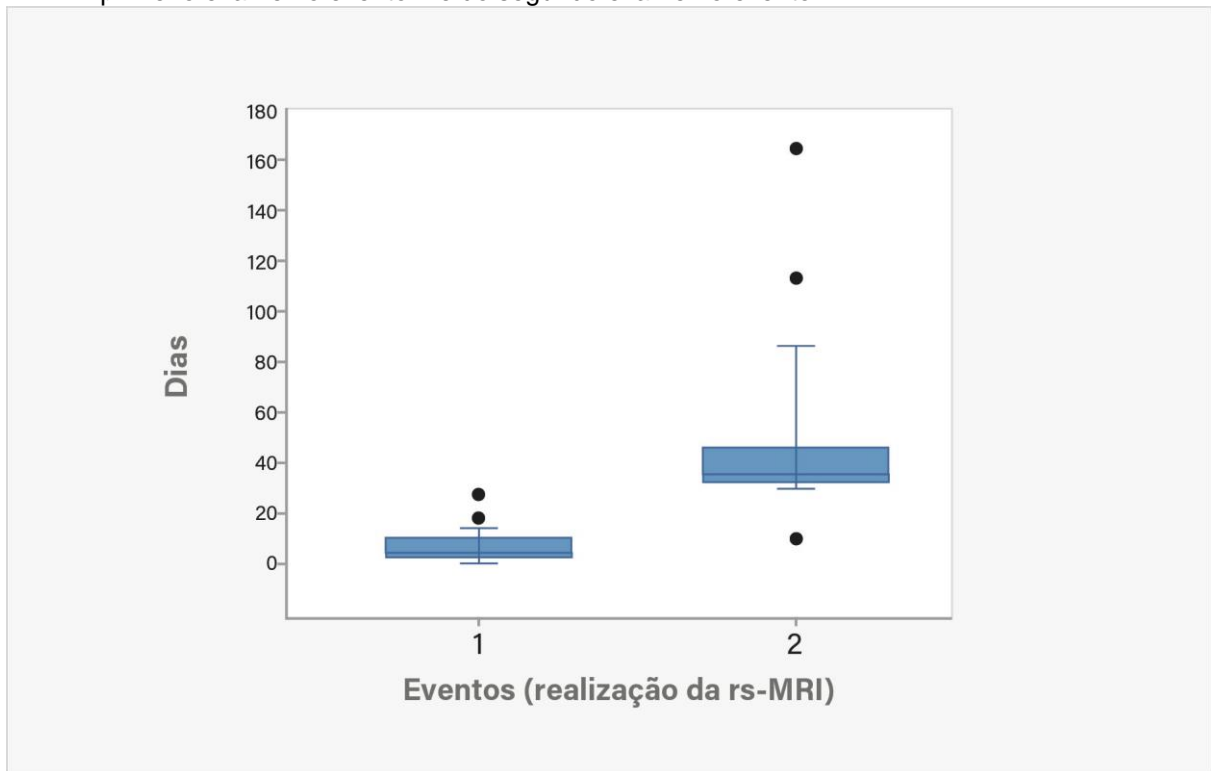
Fonte: O autor (2016).

4.4. AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

As imagens de ressonância magnética rs-MRI foram obtidas em todos os pacientes do Grupo 1 e do Grupo 2, em um equipamento SIEMENS SKYRA 3,0 T (SIEMENS, Munique, Baviera, Alemanha) do HSVP de Passo Fundo. Para utilização em registro e para a análise estrutural dos cérebros, imagens T1 de alta resolução foram adquiridas com a sequência T1 MPRAGE – SAG, com seguintes parâmetros: TE = 2.98 ms, TR = 2000 ms, TI = 900 ms, flipangle = 10°, número de excitações = 1, resolução do voxel = 1x1x1 mm, área de visão de 256 mm e número de fatias = 176. Imagens funcionais EP2D-FID-BOLD foram adquiridas por 7 minutos, usando uma sequência gradiente echo EPI com TE = 30 ms, TR = 2030 ms, resolução de voxel = 3,0 x 3,0 mm, com grossura da fatia de 3,0 mm e um gap de 0,3 e 30 fatias.

Planejou-se realizar a primeira ressonância dentro da semana anterior ao procedimento e o segundo exame, dentro do período de quatro a oito semanas pós-procedimento. Apesar de todos os esforços para se manter a aquisição das imagens de rs-MRI dentro das datas previstas, alguns pacientes não realizaram tais exames nesse período, pela complexidade da logística de cada indivíduo. A média de tempo do primeiro exame até o procedimento foi de 6,9 dias \pm 5,73, e a média temporal entre o procedimento e a realização da segunda rs-MRI foi de 45,62 dias \pm 29,52. O Gráfico 7 demonstra a distribuição desses dados, corroborando alguns casos de *out layers*, ou seja, fora do padrão previamente estipulado, pela dificuldade logística de realocação desses pacientes para o exame final.

Gráfico 7 – Distribuição temporal da realização dos exames de rs-MRI, a média da realização do primeiro exame no evento 1 e do segundo exame no evento 2



Fonte: O autor (2016).

4.5. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS

Inicialmente, as imagens do crânio ponderadas em T1 foram divididas em três tipos de tecido: substância cinza, substância branca e fluido cefalorraquidiano. Após, foram normalizadas espacialmente para o *template* MNI152. Em razão da atrofia nos cérebros dos pacientes, foi realizado um registro não linear com base no *template*, utilizando o programa 3dQwarp do AFNI; após esse registro, cada indivíduo foi conferido visualmente para observar se estavam corretamente registrados.

Para os dados de rs-MRI, foram inicialmente corrigidos pelo tempo de aquisição e pelo movimento. Na sequência, foi feito o registro das imagens funcionais com a imagem estrutural (T1). Aplicou-se, nos dados funcionais, uma regressão múltipla para realizar uma redução do ruído. Como parâmetros da regressão, foram utilizados o tempo médio da substância branca e do fluido cefalorraquidiano e, também, as seis medidas de movimento (três de translação e três de rotação) calculadas anteriormente. O resíduo dessa regressão representa o sinal de tempo funcional com menos ruído. Para as imagens funcionais resultantes, foi aplicado o mesmo registro espacial para o *template* MNI152 realizado

anteriormente com a imagem T1. Por fim, os dados funcionais foram borrados espacialmente com um filtro Gaussiano FWHM de 6 mm. Para a análise de conectividade, os dados da ressonância funcional de todos os pacientes foram processados com um ICA ou com ReHo.

Para uma análise de grupo por ICA, foi utilizado o programa *Melodic* da ferramenta FSL (BECKMANN et al., 2005), o qual gerou treze possíveis redes neurais (componentes). Os componentes foram visualmente identificados como correspondentes que representam redes que são usualmente vistas na literatura (DAMOISEAUX et al., 2006), incluindo a *default mode network* (DMN), entre outras. Componentes que parecem ruído foram descartados. As redes escolhidas foram usadas nos *templates* para a realização de uma *dual regression*. Esses mapas são apresentados no subcapítulo 5.2.2 (Figura 26). A partir desse processo, é possível ter uma representação das redes ao nível do paciente, para, posteriormente, ser utilizada em uma análise estatística. Os valores de conectividade são representados por um escore-z.

Para a análise por ReHo, onde os voxels das imagens funcionais são arranjados em *clusters* e, então, correlacionados com os demais voxels vizinhos, foi utilizado o programa *3dReHo* do pacote AFNI. Para cada paciente, foi calculado um mapa de ReHo de 27 vizinhanças.

4.6. APLICAÇÃO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

A fim de analisar os Grupos 1 e 2, de maneira a revelar se houve alteração neuropsicológica antes e depois dos procedimentos, todos os testes neuropsicológicos foram examinados estatisticamente. Para tanto, cada paciente recebeu um escore para cada teste no momento pré e no momento pós-procedimento. Todos os testes pré-procedimento foram aplicados na mesma data da rs-MRI, ou seja, dentro de uma semana antes da realização do procedimento proposto. Porém, os testes pós-procedimento foram realizados em aproximadamente 90 dias, mais precisamente testados em todos os pacientes em uma média simples calculada de 93,4 dias. Por se tratar de um procedimento complexo e com riscos de morbidade e mortalidade, optou-se pela avaliação pós-procedimento no período de três meses. Além disso, o período de coleta foi embasado nos moldes de dados da literatura que comparam resultados da

performance cognitiva de endarterectomia *versus* angioplastia (PICCHETTO et al., 2013).

Especificamente, vale ressaltar que o teste de Boston foi aplicado com a exposição de quinze figuras conhecidas para o paciente, solicitando-lhe que as nomeasse. A pontuação máxima era de quinze acertos sobre quinze figuras (15/15), ou seja, quando acertava todas as figuras, representando 100% de acerto.

Os testes foram aplicados em ambiente intra-hospitalar e ambulatorial e, em todos os casos, sempre pela mesma pessoa.

4.7. COLETA DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA POR DIFUSÃO

A ressonância magnética por difusão tem como objetivo principal identificar isquemias agudas que não são demonstradas na ressonância de encéfalo comum e em rs-RMI, apesar de terem sido obtidas pela sequência de pulso FLAIR (do inglês *fluid-attenuated inversion recovery*) de todos os pacientes.

Acrescentou-se a difusão no protocolo apenas nos últimos pacientes, pois sua inclusão foi sugerida quando este trabalho foi apresentado na qualificação. Acreditou-se que esta adicionaria um dado importante para avaliar e excluir viés de pacientes que pudessem apresentar isquemias agudas, principalmente pós-procedimento, sem identificá-las clinicamente. Como seriam apenas alguns minutos a mais no mesmo exame de rs-MRI, acreditou-se que não haveria prejuízo algum para os pacientes submetê-los à ressonância por difusão.

Então, os últimos oito pacientes da pesquisa foram submetidos a uma ressonância funcional com difusão nos mesmos momentos da rs-MRI pós-procedimento, que teve como objetivo avaliar presença de isquemia aguda.

Foi de 71,2 dias a média da coleta dessas imagens por difusão, as quais foram analisadas por um radiologista cego a qualquer situação relacionada a este trabalho.

4.8. REALIZAÇÃO DE ECO DOPPLER

No intuito de observar se os resultados anatômicos e fisiológicos foram atingidos com os procedimentos, todos os pacientes foram submetidos a um ECO

doppler de carótidas no mesmo momento em que realizaram o segundo exame de rs-MRI.

Como se trata de um exame “operador dependente”, em que a qualidade do exame depende da experiência e habilidade do médico que o realiza, o mesmo radiologista procedeu a todos os exames. O objetivo do radiologista em pauta foi de observar possível reestenose ou placa residual e o restabelecimento de fluxo adequado para o local tratado. O cegamento completo desse profissional não foi possível por alguns motivos: 1) porque, no momento da realização do exame, ele, obrigatoriamente, observou a cicatriz cirúrgica dos pacientes que foram submetidos à endarterectomia, identificando, assim, os pacientes do grupo CEA; 2) porque ele pôde visualizar os pontos de sutura na carótida após a retirada da placa, nos pacientes do grupo CEA; 3) porque ele pôde observar claramente pelo ECO o *stent* implantado na carótida tratada nos pacientes do grupo CAS.

Optou-se pelo ECO *doppler* por ser um exame sem qualquer comorbidade para o paciente e que é realizado rotineiramente nos pacientes que são submetidos à revascularização carotídea. A angiografia não foi realizada após o procedimento por se tratar de um exame invasivo, que apresenta comorbidades e que não é realizado de rotina nos pacientes pós-CEA e CAS.

4.9. DESCRIÇÃO DA ENDARTERECTOMIA CAROTÍDEA CERVICAL (CEA/GRUPO 1)

O procedimento cirúrgico realizado nos pacientes randomizados para o Grupo 1 foi executado de maneira rotineira, em todos os casos, na mesma sala cirurgia do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, com o mesmo cirurgião, os mesmos auxiliares, a mesma instrumentadora e o mesmo anestesiológico. Tal procedimento será explanado a seguir.

A endarterectomia inicia-se pela anestesia cervical locorregional (utilizada como padrão para todos os pacientes) no lado da operação a ser realizada. Escolheu-se bloqueio do plexo cervical porque este dá condições aos profissionais que desejam realizar monitorização clínica neurológica transoperatória no paciente desperto (SPARGO; THOMAS, 2004). Provém, também, anestesia para procedimentos cirúrgicos superficiais e profundos do pescoço, assim como, no nosso caso, a endarterectomia de carótida cervical.

Dados da literatura mostram que pacientes com patologias vasculares ou neurocirúrgicas, submetidos à CEA sob anestesia locorregional, obtiveram menor número de desfechos como isquemia cerebral perioperatória e infarto agudo do miocárdio, se comparados com pacientes operados com anestesia geral. A anestesia locorregional apresenta contraindicação absoluta quando há a recusa do paciente, que se deve, na maioria das vezes, à angústia e ansiedade motivadas pelo ato cirúrgico. As contraindicações relativas desse tipo de anestesia incluem infecção no local da punção, sepse, distúrbios do sistema nervoso central ou periférico, alergia à anestesia local e procedimento cirúrgico de longa duração (STONEHAM; STAMOU; MASON, 2015).

Os pacientes foram monitorizados com pressão arterial não invasiva no membro superior, oxímetro de pulso e eletrocardioscópio em derivação DII e CM5. Após, foi realizada a cateterização venosa com cateter teflon número 18 ou 20 G no membro superior, contralateral ao procedimento. Todos os pacientes receberam, antes da realização do bloqueio, midazolam por via venosa na dose que variava de 0,03 a 0,05 mg/kg, fentanil 1 ug/kg e um cateter nasal de oxigênio a 2 L/min.

O bloqueio do plexo cervical profundo foi realizado com o paciente em decúbito dorsal horizontal, em leve extensão horizontal, com rotação da cabeça para o lado oposto do bloqueio. Após a antisepsia da pele, três punções foram realizadas, de acordo com a técnica descrita por Murphy (STONEHAM; STAMOU; MASON, 2015). Anatomicamente, o primeiro ponto de referência é a linha que une a apófise mastoidea e a apófise transversa de C6 (tubérculo de Chassaignac), palpável à altura da cartilagem cricoide. As apófises transversas de C2 a C6 se encontram ao longo dessa linha, aproximadamente 1 cm da borda posterior do músculo esternocleidomastoideo. A apófise transversa de C2 está situada 2 cm abaixo da apófise mastoidea; as apófises de C3 e C4 estão, respectivamente, 4 e 6 cm de maneira caudal ao processo mastoideo. Introduziu-se uma agulha hipodérmica 30x8 mm perpendicularmente à pele em direção caudal (para evitar o risco de punção vascular e da dura-máter) até obter contato com o processo transversal. Nesse momento, recuou-se a agulha, realizando-se aspiração para descartar punção intravascular, e, então, injetou-se ropivacaína 0,5 % 5 mL em cada um dos três pontos descritos acima.

O bloqueio do plexo cervical superficial foi realizado, em todos os casos, como adjuvante ao bloqueio profundo descrito. Neste, sempre se iniciou pela

identificação da veia jugular externa e borda posterior do músculo esternocleidomastoideo. Nesse ponto, procedeu-se à punção subcutânea em estrela para bloquear os três ramos do plexo cervical superficial que emergem pela borda posterior do músculo. Administrou-se, então, ropivacaína 0,5% 10 mL. Caso existisse a necessidade de complementação anestésica durante o procedimento cirúrgico, ou seja, dor ou desconforto ao estímulo cirúrgico, injetava-se ou encharcava-se a região considerada com lidocaína 1% sem vasoconstritor, assim como a infiltração da bainha carotídea para bloquear o nervo glossofaríngeo.

Após o bloqueio, a antisepsia do local foi realizada com degermante por cinco minutos, aplicando-se clorexedine alcoólica. O paciente foi posicionado de maneira que a artéria carótida cervical se projetasse o mais anteriormente possível, ficando mais próxima do cirurgião. Para tal situação, um pequeno coxim foi posicionado entre as escápulas do paciente na região torácica superior, a fim de que ficasse confortável para o paciente e pudesse elevar o complexo vascular de interesse. A cabeça era rotada para o lado contrário da abordagem cervical em torno de 30°, para que, assim, a exposição transoperatória se tornasse o mais ideal possível (Fig. 15). A pele era delimitada com caneta demarcadora na região da incisão, para se poder palpar a borda medial do músculo antes da assepsia (Fig. 16).

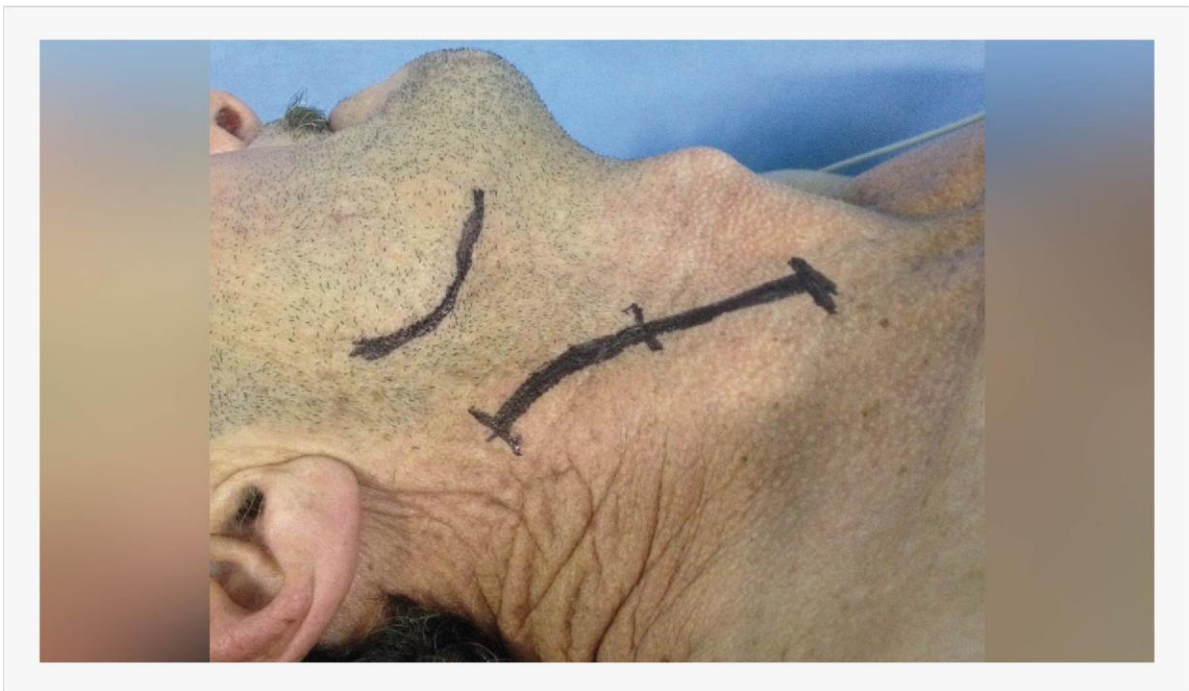
Figura 15 – Posição do paciente com o repouso e a rotação da cabeça para o lado contralateral



Fonte: O autor (2016).

Nota: A figura acima demonstra a posição do paciente com o repouso e a rotação da cabeça para o lado contralateral de maneira que lhe seja confortável. O coxim na região torácica superior pode ser feito de campos enrolados. Tais manobras são decisivas para a anteriorização do complexo vascular que será abordado e o sucesso do procedimento.

Figura 16 – Demarcação da incisão de pele que acompanha a borda medial do músculo esternocleidomastoideo

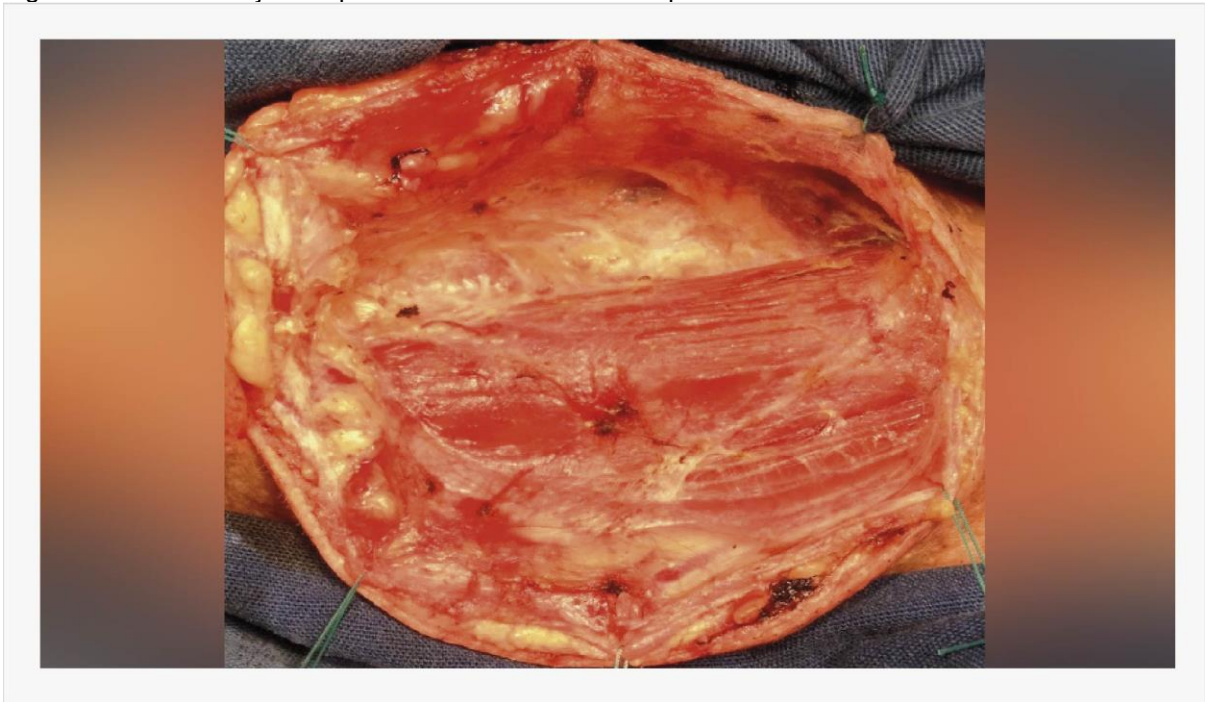


Fonte: O autor (2016).

Nota: A figura acima demonstra a demarcação da incisão de pele que acompanha a borda medial do músculo esternocleidomastoideo e que, também, deve estar espaçada em torno de uma polegada do ângulo da mandíbula (linha demarcada à esquerda e acima) para evitar lesão do nervo mandibular.

A colocação de campos estéreis foi realizada de maneira usual, a fim de que mantivesse exposta somente a região da pele a ser abordada. A seguir, a pele foi incisada com bisturi, e o músculo platísmo, identificado e seccionado com cauterio, seguindo a borda medial do músculo esternocleidomastoideo (Fig. 17).

Figura 17 – Visualização da pele incisada e do músculo platísmo seccionado e rebatido

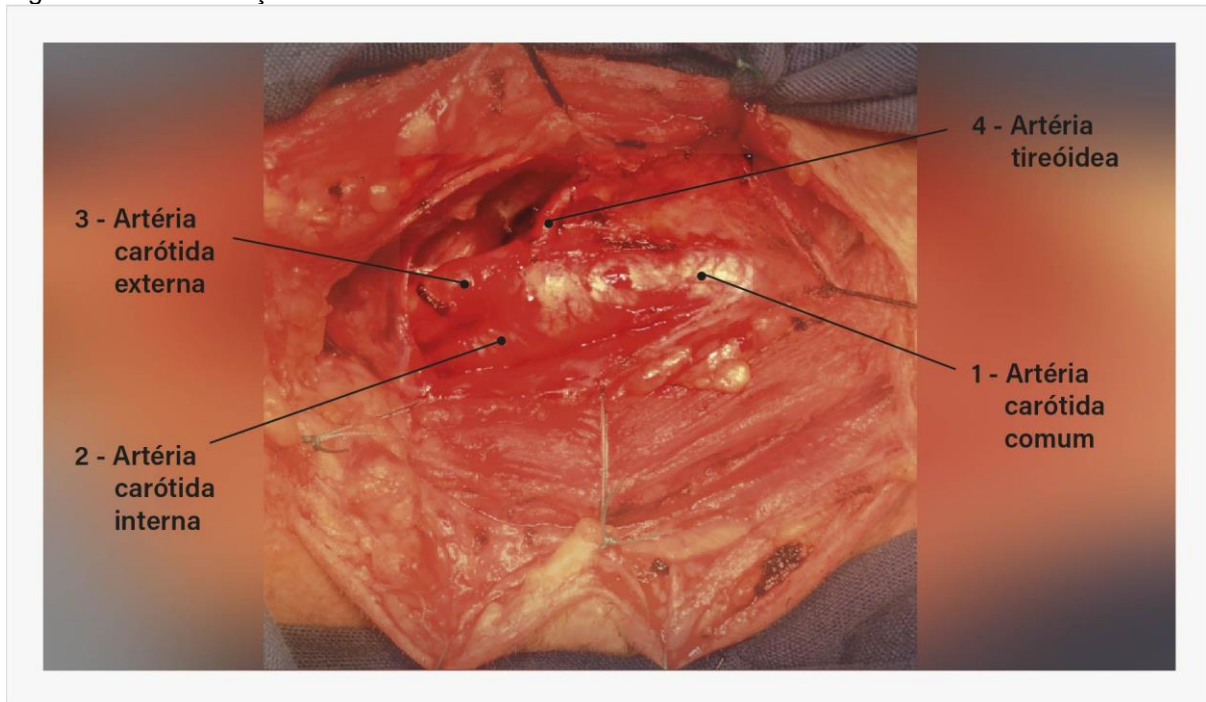


Fonte: O autor (2016).

Nota: A figura demonstra que a pele foi incisada e o músculo platísmo seccionado, também na borda medial do músculo esternocleidomastoideo. Pode-se visualizar acima da imagem, em plano mais profundo, a localização do feixe vascular de interesse.

Aprofundando-se e dissecando-se os planos na ferida operatória, deparava-se com o feixe vascular e nervoso profundo, onde se encontrava a artéria carótida cervical. Identificavam-se, então, e isolavam-se com fita cardíaca a artéria carótida comum, a artéria carótida interna, a artéria carótida externa e a artéria tireoideia (Fig. 18). Geralmente, a alça do nervo hipoglosso era identificada, e, quando ocorria, apresentava-se na região cranial da ferida operatória.

Figura 18 – Visualização da artéria carótida cervical



Fonte: O autor (2016).

Nota: Após a abertura de planos mais profundos, pode-se ver a artéria carótida cervical em sua bifurcação. Na figura, identificam-se os números 1 – artéria carótida comum, 2 – artéria carótida interna, 3 – artéria carótida externa e 4. – artéria tireóidea.

Nesse momento, sob o microscópio cirúrgico (Zeiss S88), infiltrou-se a bainha do bulbo carotídeo com lidocaína 2% em uma seringa de 3 mL com agulha de insulina. Esse procedimento é sempre realizado para evitar que haja arritmias cardíacas pelo manuseio dos barorreceptores localizados no bulbo da carótida cervical. Nessa etapa, solicitou-se que o anestesiológico injetasse 5.000 UI de heparina endovenosa em bolus, que exerceu seu efeito anticoagulante cinco minutos após a injeção. Aguardado o tempo necessário para o efeito, realizou-se a clipagem das artérias isoladas e referidas anteriormente.

A arteriotomia foi, então, realizada na artéria carótida interna com lâmina de bisturi número 11 e estendida até a artéria carótida comum com tesoura de Potts Smith 90°, passando lateralmente ao bulbo carotídeo. Sem a necessidade do uso de *shunt* transoperatório em nenhum caso, a placa de ateroma foi isolada com o descolador, retirada, sempre que possível, em bloco para tentar diminuir o tempo cirúrgico (Fig. 19).

Figura 19 – Placa de ateroma após sua dissecação e retirada



Fonte: O autor (2016).

Muitas vezes, a placa de ateroma apresenta úlcera na sua parede interna, o que aumenta o risco de embolização para o encéfalo. Nesse caso, pôde-se notar a úlcera da placa com aspecto de “areia grossa”, demonstrada na Figura 20.

Figura 20 – Placa de ateroma e úlcera interna



Fonte: O autor (2016).

Nota: Demonstra-se a placa de ateroma após sua retirada cirúrgica. Pode-se notar a úlcera interna que está em contato direto com o fluxo sanguíneo, o que é, com frequência, descolado e originário de AVCs ou AITs.

Após, a sutura da artéria foi realizada com fio prolene 6.0 (Ethicon®), iniciando-se sempre da artéria carótida interna para o centro da arteriotomia, e, com outro fio, realizou-se a sutura da artéria carótida comum até encontrar a outra sutura no centro da abertura inicial. Nesse ponto, os fios foram amarrados com vários nós simples, usando somente as mãos, para evitar que fossem danificados com o porta-agulhas. Os cliques foram soltos após a sutura, sempre deixando por último o clipe da artéria carótida interna, o que diminui muito a chance de embolia aérea ou a presença de algum possível resto de placa. Realizaram-se a inspeção e a hemostasia de toda a cavidade, o fechamento do músculo platísmo e da pele, deixando-se um dreno de porto-vac 3.2, visando evitar que o pequeno sangramento pós-operatório fosse motivo de reintervenção e, até mesmo, de compressão de vias aéreas com piora do paciente.

4.10. DESCRIÇÃO DA ANGIOPLASTIA COM *STENT* CAROTÍDEO (CAS/GRUPO 2)

Todos os pacientes selecionados por randomização para o Grupo 2 foram pré-tratados com dupla antiagregação plaquetária, com 200 mg ao dia de ácido acetilsalicílico associados a 75 mg de clopidogrel ao dia por, no mínimo, cinco dias de antecedência ao procedimento endovascular. Não se usou dose extra desses antiagregantes plaquetários no dia do procedimento em nenhum caso, assim como o teste de resistência ao clopidogrel não foi realizado em nenhum paciente por falta de disponibilidade do equipamento necessário. Todos os procedimentos foram realizados com o paciente acordado, apenas sob anestesia local, com infiltração de 10 mL de lidocaína a 2%. Tal procedimento permitiu monitorização clínica neurológica de possíveis déficits ou alteração da consciência durante o procedimento. A sondagem vesical de demora foi instalada de rotina em todos os pacientes. Os exames e procedimentos endovasculares desse grupo foram realizados na Sala de Hemodinâmica GE INNOVA 2010 do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo.

Após a anestesia local na região inguinal, o introdutor de calibre 5F foi posicionado na artéria femoral direita. Então, procedeu-se à infusão intravenosa de heparina na dose de 50 UI/kg de peso. Para implante do material de tratamento, o cateter de diagnóstico foi posicionado na artéria carótida comum, realizando-se,

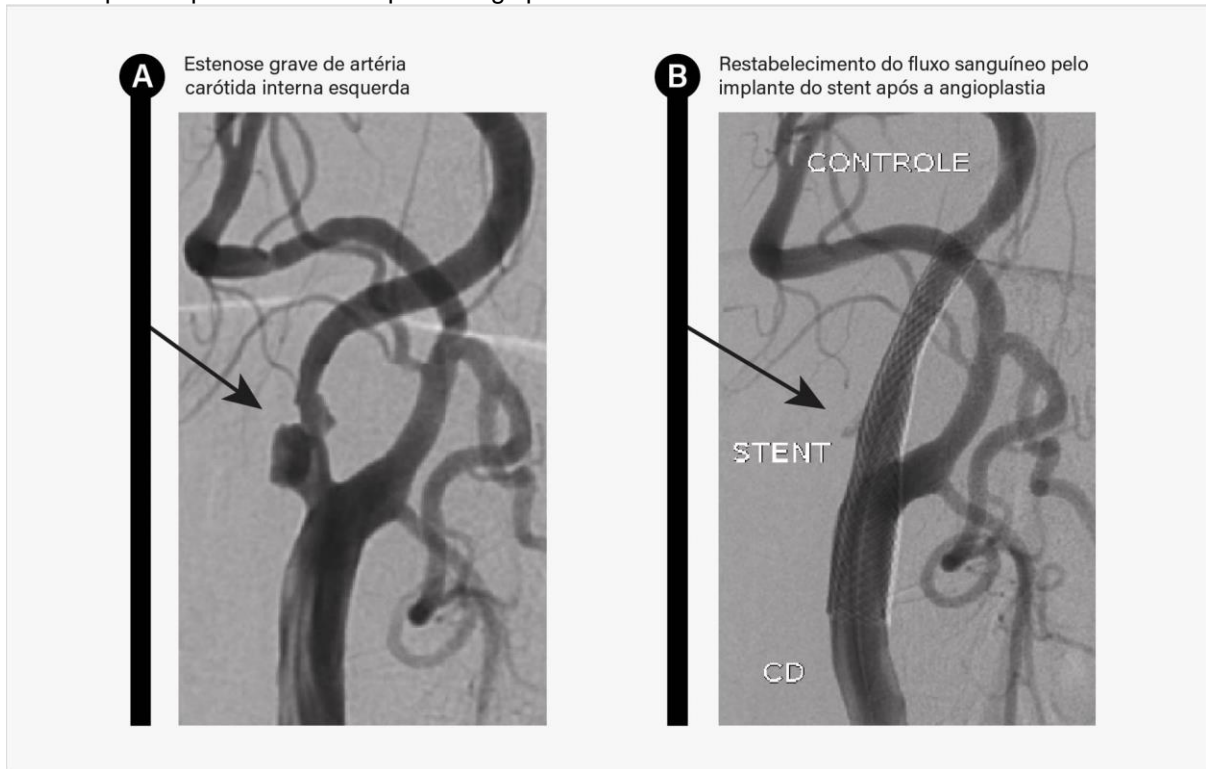
posteriormente, a cateterização da artéria carótida externa, com a finalidade de se obter suporte suficiente para proceder à troca do cateter diagnóstico pelo cateter guia tipo Mach 7F, que, por sua vez, fica continuamente irrigado com solução salina. O posicionamento do cateter guia ocorreu pela técnica *over the wire*, repousando, assim, na região proximal à bifurcação carotídea (Fig. 21).

Com o cateter guia posicionado, realizou-se o implante do sistema de proteção de filtro AccUNET (Guidant, Menlo Park, Calif., USA), o qual foi utilizado para todos os casos. Após a escolha do tamanho do *stent* de acordo com a medida realizada pela arteriografia tridimensional, procedeu-se ao implante do *stent* autoexpansível de célula aberta, cuidadosamente. O diâmetro do *stent* foi hiperestimado em torno de 2 mm do normal da artéria doente, com o objetivo de garantir que exercesse força radial contínua na parede da artéria e mantivesse adequada posição contra a parede do vaso. Após a implantação do *stent*, a angioplastia foi realizada com balão escolhido de acordo com o diâmetro arterial e restrita ao segmento *intrastent*, para evitar o risco de dissecação arterial.

No momento da dilatação do balão, administrou-se uma ampola de atropina, na dose 1 mL (0,25 mg), e inflou-se lentamente, em um período que durou aproximadamente 30 segundos, com a finalidade de evitar resposta exacerbada pelos barorreceptores posicionados anatomicamente no bulbo carotídeo. A arteriografia cerebral foi realizada antes e depois da angioplastia, para verificar se houve desprendimento de êmbolos durante o procedimento e possível obstrução de artéria distal ao implante do *stent* cervical, causando isquemia cerebral.

Ao final do procedimento, representado na Figura 21, o fluxo sanguíneo foi recomposto, observado pela passagem de contraste na angiografia no local de estenose anterior. Em nenhum caso realizou-se reversão do efeito da heparina através da infusão de protamina. Para fechamento da abertura da artéria femoral causada pela punção, realizaram-se compressão manual durante 30 minutos e uma confecção de curativo compressivo na região inguinal. Os pacientes, sem exceção, foram mantidos com dupla antiagregação plaquetária (AAS e clopidogrel) pelo período mínimo de 45 dias, que é o tempo necessário para endotelização do *stent* implantado. A manutenção da AAS ocorreu por período indefinido.

Figura 21 – Estenose grave de artéria carótida interna esquerda e restabelecimento do fluxo sanguíneo pelo implante do *stent* após a angioplastia



Fonte: O autor (2106).

Nota: À esquerda (A), pode-se ver a estenose grave de artéria carótida interna esquerda e a placa de ateroma circundando a estenose, além do crítico fluxo sanguíneo através da estenose (seta). À direita (B), pode-se ver o restabelecimento do fluxo sanguíneo pela expansão do *stent* com angioplastia (seta). A placa de ateroma não é retirada, mas sim aberta contra a parede da carótida cervical pelo *stent*.

4.11. ESTATÍSTICA

4.11.1. Neuropsicologia

Os dados coletados foram submetidos à análise estatística por medidas de tendência central (média) e de variação (desvio-padrão). Na análise prévia dos dados, não foram detectados desvios à normalidade para as variáveis em estudo ($p < 0,05$). O teste t de *Student*, para dados pareados, foi usado para testar as diferenças entre médias pré e pós-procedimento, dentro de cada grupo de pacientes: G1- endarterectomia carotídea (CEA) e G2- angioplastia cervical (CAS). O teste t para grupos independentes foi adotado para medir as diferenças entre médias intergrupos de procedimentos (G1 e G2). Foram adotados o intervalo de confiança de 95% para a média e o nível de significância igual a 0,05 ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS v. 22, e a síntese gráfica, com o programa CoPlot v. 6.4.

4.11.2. Imagens

Resultados do ICA e do ReHo foram submetidos a um ANOVA de dois níveis (utilizando o programa *3dMVM* do AFNI) com grupo de procedimento como fator entre pacientes e tempo (pré-procedimento menos pós-procedimento) como fator dentro cada paciente. Foram realizados testes t subsequentes com base nos contrastes obtidos. As imagens estatísticas apresentadas foram corrigidas para múltiplas comparações (*3dClustSim*), e foi considerado um $\alpha < 0,05$ como sendo um resultado significativo.

4.12. ÉTICA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob o Parecer nº 234.515, estando registrado sob o nº 11311812.4.0000.5336 de aprovação “CAAE” do sistema Plataforma Brasil. Mediante essa aprovação, os pacientes selecionados foram arrolados para os procedimentos de revascularização carotídea. Após essa etapa, os riscos e as vantagens da participação da pesquisa foram explanados aos pacientes.

Tratou-se de um projeto que realizou todos os métodos cirúrgicos e endovasculares padrões, sem mudança de procedimento específico para tal pesquisa. Adicionaram-se, basicamente, exames de neuroimagem e avaliações neuropsicológicas antes e depois do procedimento (rs-MRI) a todo o processo de revascularização carotídea e acompanhamento, acrescentando, assim, pouco ou nenhum risco ao doente a ser tratado. Os riscos e benefícios reais e potenciais estão esclarecidos no TCLE (Anexo A). Os pacientes foram respeitados na integralidade dos termos preconizados pela Resolução nº 466/2013, do Conselho Nacional de Saúde, datada de 12 de dezembro de 2012, assim como das resoluções próprias do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

7. CONCLUSÃO

Os estudos de ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-MRI) prosperam em todos os sentidos, porém, nada está descrito com relação à rs-RMI e seus resultados com o tratamento das doenças da carótida cervical.

Neste estudo, randomizamos pacientes com doença da carótida cervical, mais especificamente com estenose por placa de ateroma. Esses pacientes formaram 2 grupos, o que foi submetido à endarterectomia (Grupo 1), composto por 18 pacientes, e o que foi submetido à angioplastia, composto por 15 pacientes (Grupo 2). Somente para a análise da neuroimagem, foram excluídos quatro pacientes pela má qualidade das imagens coletadas. Realizamos, basicamente, testes neuropsicológicos e rs-MRI antes e depois de todos os procedimentos para os pacientes dos dois grupos e, ao final, analisamos os dados encontrados. Enumeramos as conclusões, ordenando-as segundo nossos objetivos específicos:

1. Em relação ao objetivo específico “avaliar e comparar os resultados neurocognitivos entre os dois métodos (CEA *versus* CAS)”, evidenciamos que, dentro do grupo da endarterectomia, houve melhora após o procedimento no teste de nomeação de Boston. O grupo da angioplastia não obteve alterações dentro do próprio grupo, porém, evidenciou melhora das memórias visuais pós-procedimento somente quando comparados ao grupo da endarterectomia.

2. Quanto ao objetivo específico de “identificar a relação entre a revascularização carotídea pelos dois procedimentos (CEA *versus* CAS) e as isquemias cerebrais com tradução clínica”, em nenhum paciente observou-se alteração no exame clínico neurológico antes e depois dos procedimentos.

3. Finalmente, a comparação e a análise dos resultados pré e pós-procedimentos (por CEA e CAS) das conexões por rs-MRI demonstraram aumento significativo da conectividade funcional no grupo da angioplastia em duas redes. Na rede DMN, encontramos três *clusters* com aplicação de ReHo, o que demonstrou aumento no pós-procedimento da conectividade funcional com significância estatística no grupo da angioplastia e piora no grupo da endarterectomia, porém sem resultados estatísticos significativos. Na FPD, encontramos quatro *clusters* com a aplicação do ICA, evidenciando aumento da conectividade funcional pós-procedimento em todos eles para o grupo da angioplastia e diminuição para o grupo da endarterectomia. Dessa maneira, encontramos um aumento com diferença

estatística em duas redes de conectividade funcional pós-angioplastia e diminuição, nessas mesmas redes, sem diferença estatística para o grupo da endarterectomia no pós-operatório, mesmo este último apresentando um número maior no seu grupo em relação ao grupo da angioplastia.

REFERÊNCIAS

- ABURAHMA, A. F.; MOUSA, A. Y.; STONE, P. A. Shunting during carotid endarterectomy. **Journal of Vascular Surgery**, v. 54, n. 5, p. 1502–1510, 2011.
- AERTSEN, A. M. et al. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". **Journal of Neurophysiology**, v. 61, n. 5, p. 900–917, 1989.
- ALBERS, G. W. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**, v. 133, n. 6 Suppl, p. 630S–669S, 2008.
- ALBERTO, C.; JUNIOR, M. Integração de Três Conceitos: Função Executiva, Memória de Trabalho e Aprendizado. **Integration of Three Concepts: Executive Function, Working Memory and Learning**, v. 27, n. 3, p. 309–314, 2011.
- ARDILA, A.; OSTROSKY-SOLÍS, F. **Diagnóstico del daño cerebral: enfoque neuropsicológico**. Trillas, México: [s.n.], 1991.
- AURICH, N. K. **Confiabilidade em ressonância magnética funcional no estado de repouso em diferentes estratégias de pré-processamento**. 2014. 106 f. Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- BARNETT, H. J. et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 20, p. 1415–1425, 1998.
- BATES, E. R. et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 1, p. 126–170, 2007.
- BECKMANN, C. F. et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, v. 360, n. 1457, p. 1001–1013, 2005.
- BÉJOT, Y.; DAUBAIL, B.; GIROUD, M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. **Revue Neurologique**, v. 172, p. 59-68, 2015.
- BENJAMIN, C. et al. The influence of rest period instructions on the default mode network. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 4, p. 218, 2010.
- BERTOLUCCI, P. H. et al. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 59, n. 3-A, p. 532–536, 2001.

BIASI, G. M. et al. Indication for carotid endarterectomy versus carotid stenting for the prevention of brain embolization from carotid artery plaques: in search of consensus. **Journal of Endovascular Therapy: an Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists**, v. 13, n. 5, p. 578–591, 2006.

BISWAL, B. et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. **Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine**, v. 34, n. 4, p. 537–541, 1995.

BISWAL, B. B. et al. Toward discovery science of human brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 10, p. 4734–4739, 2010.

BONATI, L. H. et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. **Lancet**, v. 385, n. 9967, p. 529–538, 2015.

BOSSEMA, E. R. et al. Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? **Journal of Vascular Surgery**, v. 41, n. 5, p. 775–781, 2005.

BRUCKI, S. M. et al. Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 55, n. 1, p. 56–61, 1997.

BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 3, p. 186–198, 2009.

BUNDESEN, C. A theory of visual attention. **Psychological Review**, v. 97, n. 4, p. 523–547, 1990.

BURGESS, P. W.; GONEN-YAACOVI, G.; VOLLE, E. Functional neuroimaging studies of prospective memory: What have we learnt so far? **Neuropsychologia**, v. 49, n. 8, p. 2246–2257, 2011.

CALHOUN, V. D. et al. Functional neuroanatomy of visuo spatial working memory in turner syndrome. **Human Brain Mapping**, v. 14, p. 96–107, 2001.

CARLESIMO, G. A.; CALTAGIRONE, C.; GAINOTTI, G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. **European Neurology**, v. 36, n. 6, p. 378–384, 1996.

CARREA, R.; MOLINS, M.; MURPHY, G. Surgery of spontaneous thrombosis of the internal carotid in the neck; carotido-carotid anastomosis; case report and analysis of the literature on surgical cases. **Medicina**, v. 15, n. 1, p. 20–29, 1955.

CHECHLACZ, M. et al. Structural Variability within Frontoparietal Networks and Individual Differences in Attentional Functions: An Approach Using the Theory of Visual Attention. **The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 35, n. 30, p. 10647–10658, 2015.

CHONGRUKSUT, W.; VANİYAPONG, T.; RERKASEM, K. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, p. CD000190, 2014.

COX, R. W. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. **Computers and Biomedical Research, an International Journal**, v. 29, n. 3, p. 162–173, 1996.

D'AGOSTINO, R. B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743–753, 2008.

DAMOISEAUX, J. S. et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 37, p. 13848–13853, 2006.

DE FREITAS, P. et al. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: Associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 7, n. 4, p. 298–307, 2008.

DEBAKEY, M. E. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. **JAMA**, v. 233, n. 10, p. 1083–1085, 1975.

DOIG, D. et al. Risk Factors For Stroke, Myocardial Infarction, or Death Following Carotid Endarterectomy: Results From the International Carotid Stenting Study. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery : the Official Journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 50, n. 6, p. 688–694, 2015.

DONNAN, G. A. et al. Stroke. **Lancet**, v. 371, n. 9624, p. 1612–1623, 2008.

EASTCOTT, H. H.; PICKERING, G. W.; ROB, C. G. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. **Lancet**, v. 267, n. 6846, p. 994–996, 1954.

ECKSTEIN, H.-H. et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 10, p. 893–902, 2008.

ESTOL, C. J. Dr C. Miller Fisher and the History of Carotid Artery Disease. **Stroke**, v. 27, n. 3, p. 559–566, 1996.

EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. **Lancet**, v. 337, n. 8752, p. 1235–1243, 1991.

EXECUTIVE COMMITTEE FOR THE ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS STUDY. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. **JAMA**, v. 273, n. 18, p. 1421–1428, 1995.

FEATHERSTONE, R. L. et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis. **Health Technology Assessment**, v. 20, n. 20, p. 1–94, 2016.

FERGUSON, G. G. et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : Surgical Results in 1415 Patients. **Stroke**, v. 30, n. 9, p. 1751–1758, 1999.

FOX, M. D. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 27, p. 9673-9678, 2005.

FOX, M. D. Clinical applications of resting state functional connectivity. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 4, p. 19, 2010.

GAGLIARDI, R. J. Acidente vascular cerebral ou acidente vascular encefálico? Qual a melhor nomenclatura? **Revista Neurociências**, v. 18, n. 2, p. 131–132, 2010.

GEE, D. et al. Low frequency fluctuations reveal integrated and segregated processing among the cerebral hemispheres. **Neuroimage**, v. 54, n. 1, p. 517-527, 2011.

GHOAWALA, Z. et al. The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cognitive function. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: the Official Journal of National Stroke Association**, v. 22, n. 7, p. 1029–1037, 2013.

HAGMANN, P. et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. **PLoS Biology**, v. 6, n. 7, p. e159, 2008.

HALLIDAY, A. W.; THOMAS, D. J.; MANSFIELD, A. O. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST). **International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology**, v. 14, n. 1, p. 18–20, 1995.

HAMPSON, M. et al. Brain connectivity related to working memory performance. **The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 26, n. 51, p. 13338–13343, 2006.

HONEY, C. J. et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 6, p. 2035–2040, 10 fev. 2009.

HUETTEL, S.; SONG, A.; MCCARTHY, G. **Functional magnetic resonance imaging**. 2. ed. Massachusetts: Sinauer Associates, 2004.

INDA, M. et al. The Wisconsin Card Sorting Test in the detection of personality disorders. **Anuario de Psicología Clínica y de la Salud / Annuary of Clinical And Health Psychology**, v. 1, p. 65–71, 2005.

JEZZARD, P.; CLARE, S. Principles of nuclear magnetic resonance and MRI. In: JEZZARD, P.; MATTHEWS, P. M.; SMITH S. M. (Ed.). **Functional MRI: An introduction to methods**. Oxford: Oxford University Press, 2001. p. 67–93.

KIM, S.-G.; OGAWA, S. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 32, n. 7, p. 1188–1206, 2012.

KIM, Y. D. et al. Long-term mortality in patients with coexisting potential causes of ischemic stroke. **International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society**, v. 10, n. 4, p. 541–546, 2015.

KIVINIEMI, V. et al. Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources. **NeuroImage**, v. 19, n. 2, p. 253–260, 2003.

LAL, B. K. Cognitive Function After Carotid Artery Revascularization. **Vascular and Endovascular Surgery**, v. 41, n. 1, p. 5–13, 2007.

LAVADOS, P. M. et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. **The Lancet Neurology**, v. 6, n. 4, p. 362–372, 2007.

LEECH, R. et al. Fractionating the default mode network: distinct contributions of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control. **The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 31, n. 9, p. 3217–3224, 2011.

LEECH, R.; BRAGA, R.; SHARP, D. J. Echoes of the brain within the posterior cingulate cortex. **The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 32, n. 1, p. 215–222, 4 jan. 2012.

LEZAK, M. **Neuropsychological assessment**. Oxford: Oxford University Press, 2004.

LI, K. et al. Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 33, n. 2, p. 131-139, 2009.

LIU, D. et al. Using coherence to measure regional homogeneity of resting-state fMRI signal. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 4, p. 24, 2010.

LOGOTHETIS, N. K. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. **Nature**, v. 412, n. 6843, p. 150–157, 2001.

MACY, K. et al. Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) Signal. In: **Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders**. New York, NY: Springer New York, 2013. p. 465–466.

MARGULIES, D. et al. Resting developments: a review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. **MAGMA Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine**, v. 23, n. 5, p. 289-307, 2010.

MAS, J.; CHATELLIER, G. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 1660-1671, 2006.

NEDERKOORN, P. J. et al. Carotid artery stenosis: accuracy of contrast-enhanced MR angiography for diagnosis. **Radiology**, v. 228, n. 3, p. 677–682, 2003.

NORTH AMERICAN SYMPTOMATIC CAROTID ENDARTERECTOMY TRIAL COLLABORATORS. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 7, p. 445–453, 1991.

PARASKEVAS, K. I.; KALMYKOV, E. L.; NAYLOR, A. R. Stroke/Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: the Official Journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 51, n. 1, p. 3–12, 2016.

PEREIRA, A. H. Angioplastia da carótida versus endarterectomia: o velho e o novo. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 5, n. 3, p. 169–173, 2006.

PEREIRA, J. R.; REIS, A. N. A. M.; MAGALHÃES, Z. NEUROANATOMIA FUNCIONAL Anatomia das áreas activáveis nos usuais paradigmas em ressonância magnética funcional. **Acta Médica Portuguesa**, v. 16, p. 107–116, 2003.

PICCHETTO, L. et al. Cognitive Performance following Carotid Endarterectomy or Stenting in Asymptomatic Patients with Severe ICA Stenosis. **Cardiovascular Psychiatry and Neurology**, v. 2013, p. 342571, 2013.

POSACIOGLU, H. et al. Carotid endarterectomy versus carotid artery stenting: findings in regard to neuroclinical outcomes and diffusion-weighted imaging. **Texas Heart Institute Journal / from the Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital**, v. 35, n. 4, p. 395–401, 2008.

RAMNANI, N.; OWEN, A. M. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 3, p. 184–194, 2004.

ROBICSEK, F. et al. From Hippocrates to Palmaz-Schatz, the history of carotid surgery. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: the Official Journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 27, n. 4, p. 389–397, 2004.

ROTHWELL, P. M. et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. **Lancet**, v. 361, n. 9352, p. 107–116, 2003.

ROTHWELL, P. M. et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. **Lancet**, v. 363, n. 9413, p. 915–924, 2004.

ROTHWELL, P. M.; GOLDSTEIN, L. B. Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis: Asymptomatic Carotid Surgery Trial. **Stroke**, v. 35, n. 10, p. 2425–2427, 2004.

SAALMANN, Y. B. et al. The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. **Science**, v. 337, n. 6095, p. 753–756, 2012.

SACCO, R. L. Clinical practice. Extracranial carotid stenosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 15, p. 1113–1118, 11 out. 2001.

SCOLARI, M.; SEIDL-RATHKOPF, K. N.; KASTNER, S. Functions of the human frontoparietal attention network: Evidence from neuroimaging. **Current Opinion in Behavioral Sciences**, v. 1, p. 32–39, 2015.

SEMENDEFERI, K. et al. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 114, n. 3, p. 224–241, 2001.

SMITH, S. M. et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 31, p. 13040–13045, 2009.

SPARGO, J.; THOMAS, D. Local anaesthesia for carotid endarterectomy. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 4, n. 2, p. 62–65, 2004.

SPETZLER, R. F. et al. Microsurgical endarterectomy under barbiturate protection: a prospective study. **Journal of Neurosurgery**, v. 65, n. 1, p. 63–73, 1986.

STARK, D. E. et al. Regional Variation in Interhemispheric Coordination of Intrinsic Hemodynamic Fluctuations. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 51, p. 13754–13764, 2008.

STONEHAM, M. D.; STAMOU, D.; MASON, J. Regional anaesthesia for carotid endarterectomy. **British Journal of Anaesthesia**, v. 114, n. 3, p. 372–383, 2015.

TALAIRACH, J.; SZIKLA, G. Application of stereotactic concepts to the surgery of epilepsy. **Acta Neurochirurgica Supplementum**, v. 30, p. 35–54, 1980.

TAYLOR, D. W.; WHISNANT, J. P. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, n. 7, p. 445–453, 1991.

TOMBAUGH, T. Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency FAS and Animal Naming. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 14, n. 2, p. 167–177, 1999.

VAN DE VEN, V. G. et al. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. **Human Brain Mapping**, v. 22, n. 3, p. 165–178, 1 jul. 2004.

VAN DEN HEUVEL, M. P.; HULSHOFF POL, H. E. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. **European Neuropsychopharmacology: the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 20, n. 8, p. 519–534, 2010.

WECHSLER, D. **Wechsler Memory Scale (WMS-III)**. 3. ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997.

WEISSTEIN, E. W. **Spherical Coordinates**. [s.l.]: MathWorld, 2005.

WHO. **WHOFact Sheet n°310 (Updated May 2014)**. World Health Organization, 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>>. Acesso em: 22 jun. 2016.

WILLINSKY, R. A. et al. Neurologic complications of cerebral angiography: Prospective analysis of 2,899 procedures and review of the literature. **Radiology**, v. 227, n. 2, p. 522–528, 2003.

ZANG, Y. et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. **NeuroImage**, v. 22, n. 1, p. 394–400, 2004.

ZILLES, K.; AMUNTS, K. Centenary of Brodmann's map-conception and fate. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 139–145, 2010.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Resolução nº466/2013 – Conselho Nacional de Saúde

O/A Sr.(a) foi selecionado/a e está sendo convidado/a para participar da pesquisa intitulada “ANÁLISE DAS CONEXÕES CEREBRAIS PÓS ENDARTERECTOMIA *VERSUS* ANGIOPLASTIA COM STENT CAROTÍDEO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EM ESTADO DE REPOUSO”, sob a responsabilidade do pesquisador Dr. Jaderson Costa da Costa. Este esclarecimento tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem interessar-se neste estudo, assim sendo convidado a participar. Ele não elimina a necessidade de o pesquisador explicar, e se necessário, ampliar as informações nele contidas. Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos, abaixo, alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar o pesquisador responsável, o médico Marcelo Crusius, pelo telefone (54) 3311 7011 ou (54) 9982 7351; Dr. Jaderson Costa da Costa, pelo telefone (51) 3320 3250; Dra. Mirna Wetters Portuguez, pelo telefone (51) 3320 3500, ramal 2693; Dr. Alexandre Franco, pelo telefone (51) 3320 3500, ramal 2693; ou o Comitê de Ética desta Instituição, pelo telefone (51) 3320 3345.

Este estudo tem como objetivo avaliar a memória, as funções executivas superiores (também conhecidas como a capacidade de planejamento, execução de atividades complexas e outros processos que permitem que o indivíduo organize e estruture seu ambiente de convívio e do seu dia a dia), os aspectos comportamentais (maneira de uma pessoa agir), as isquemias cerebrais (“derrames” ou falta de sangue no cérebro) e as conexões (ligações) entre diferentes áreas cerebrais em pacientes que forem submetidos ao tratamento da estenose de artéria carótida (tratamento do entupimento da artéria carótida no pescoço por colesterol). Serão aplicados testes com os pacientes, assim como realizadas perguntas por neuropsicólogas e exame de ressonância magnética funcional (exame em que o paciente entrará em um “aparelho em forma de tubo” e permanecerá em torno de 30 minutos sem necessidade de nenhum procedimento invasivo, ou seja, nenhum corte, apenas a punção de uma veia, quando for necessário), que é a ressonância magnética do encéfalo, que demonstra as ligações que ocorrem a cada momento entre as áreas do cérebro e, também, áreas responsáveis pelos movimentos, pelas sensações e pela fala, assim como os caminhos que os comandos das diferentes áreas do cérebro percorrem para realizar os movimentos do corpo ou suas sensações. As possíveis sequelas que forem detectadas ou vistas nestes exames, que, na maioria das vezes, não são notadas clinicamente ou no dia a dia dos pacientes, serão estudadas e analisadas para serem tratadas e detectadas da melhor maneira e com a maior rapidez e agilidade possível.

Rubrica do voluntário ou responsável: _____ Rubrica do pesquisador: _____

Os procedimentos serão indicados conforme o grau de “estreitamento” da artéria (mais do que 50%) e por decisão médica, devido ao acontecimento de “uma ameaça de derrame”, então, será encaminhado de maneira randomizada, ou seja, por “um tipo de sorteio”, para cirurgia com anestesia local no pescoço e limpeza da placa de colesterol da artéria carótida, ou o cateterismo pela região inguinal ou “virilha”, com anestesia local e colocação de *stent* (uma tela que permite aumentar a quantidade de sangue que passa no local onde está o entupimento). Esses procedimentos serão realizados exatamente da mesma maneira como são realizados os demais procedimentos atuais. O estudo somente lhe acrescentará a realização de testes e exames complementares, como os testes neuropsicológicos assim como algumas perguntas, duas ressonâncias magnéticas e uma angiogramia de vasos cervicais (que é um exame não invasivo, ou seja, sem cortes e que dura em torno de 10 segundos) no Hospital São Vicente de Paulo em Passo Fundo, ambos de maneira absolutamente gratuita (sem nenhum custo adicional com o tratamento, exames, deslocamento ou alimentação).

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo. Você não corre risco para sua saúde, nem desconforto. Sua colaboração neste estudo visa aumentar o conhecimento científico sobre o tratamento da doença carotídea, ou trazer mais conhecimento sobre o entupimento da artéria carótida do pescoço, para tentar beneficiar futuros pacientes com a mesma doença. Os resultados dos testes cognitivos (testes de avaliação neuropsicológicos realizados com perguntas) e da ressonância magnética serão sempre tratados confidencialmente ou em segredo (seu nome não irá aparecer em nenhum momento e em nenhum local). Os resultados deste estudo poderão ser publicados em um jornal científico, ou submetidos, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que, caso você decida não participar, isso não lhe acarretará problema algum.

Declaração:

Eu, -----, fui informado/a dos objetivos e da justificativa desta pesquisa de forma clara. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, sendo que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento.

Foram-me assegurados o anonimato e a confidencialidade das informações por mim prestadas durante a pesquisa ou após o seu término.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Compromisso.

-----/-----/----- Data	----- Nome do voluntário ou responsável
----- Assinatura do voluntário ou responsável	----- Assinatura do pesquisador

Rubrica do voluntário ou responsável: _____ Rubrica do pesquisador: _____



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria Acadêmica
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: proacad@pucrs.br
Site: www.pucrs.br/proacad