



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 20, DE 24 DE JULHO DE 2018.

Aprova as Diretrizes Brasileiras para
Utilização de Stents em Pacientes com
Doença Coronariana Estável

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a angioplastia coronariana com stent no Brasil e diretrizes nacionais para a utilização de stents em pacientes com doença coronariana estável;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 302/2017 e o Relatório de Recomendação nº 320 – Dezembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as “Diretrizes Brasileiras para Utilização de Stents em Pacientes com Doença Coronariana Estável”.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm as recomendações para o uso de stent em pacientes com doença coronariana estável, disponíveis no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, são de caráter nacional e devem utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e eventos adversos relacionados ao uso de stent em pacientes com doença coronariana estável.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data da sua publicação.

Art. 4º Ficam revogadas no Anexo I - Diretrizes para o Implante de Prótese de Sustentação Intraluminal Arterial (Stent) da Portaria nº 726/SAS/MS, de 06 de dezembro de 1999, publicada no Diário Oficial da União nº 234-E, de 08 de dezembro de 1999, seção 1, páginas 24-27, as seguintes expressões/alíneas:

I - Em Indicações Classe I, A – Situações Eletivas A.1: “Pacientes com angina estável ou assintomáticos apresentando testes funcionais positivos”; A.2: “Pacientes com angina estável ou assintomáticos, com testes funcionais positivos”;

II - Em indicações Classe II, A - Situações Eletivas ou de Emergência A.3: “e/ou isquemia miocárdica detectável pelos testes funcionais”; A.4 – “com presença de isquemia demonstrável funcionalmente” e

III - O item A.5: “ Tronco de coronária esquerda não protegido por circulação colateral ou cirurgia de revascularização prévia, em pacientes com contra-indicação operatória, desde que haja, sistema de suporte cardio-circulatório (esta indicação passará a classe III caso não haja suporte cardio-circulatório no laboratório de cateterismo cardíaco)”.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA PARA UTILIZAÇÃO DE STENTS EM PACIENTES COM DOENÇA CORONARIANA ESTÁVEL

INTROITO

Devido ao grande volume de informações e variabilidade na qualidade, há necessidade de elaboração de sínteses que facilitem o acesso e possibilitem conclusões baseadas em diversas fontes de evidência, fornecendo subsídio científico para a tomada de decisão, tanto para o profissional de saúde quanto para o gestor. Nesse contexto, fontes primárias e secundárias de evidência são utilizadas. As revisões sistemáticas, fontes secundárias de evidência, têm um papel de destaque no desenvolvimento de diretrizes clínicas; as recomendações devem ser idealmente baseadas na melhor evidência disponível, sendo processos sistemáticos de revisão da literatura, que se caracteriza como métodos abrangentes e transparentes, permitindo adequado embasamento para a avaliação da evidência [1].

Como instrumento para a prática da saúde baseada em evidências, desenvolveram-se sistemas para a avaliação da qualidade da evidência e para a graduação da força da recomendação, com o objetivo de informar respectivamente a confiança nas evidências apresentadas e a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta. Frente à necessidade de uniformização desse processo destaca-se o trabalho do GRADE *working group*, grupo colaborativo para o desenvolvimento de um sistema padronizado de classificação [1].

O GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) é um sistema desenvolvido por um grupo colaborativo de pesquisadores que visa à criação de um sistema universal, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações. Atualmente, mais de 80 instituições internacionais utilizam o GRADE, entre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS), o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), a SIGN, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a colaboração Cochrane [1].

No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado para uma dada tecnologia, utilizando o conjunto disponível de evidência. No GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo. Esses níveis representam a confiança que possuímos na estimativa dos efeitos apresentados [1].

A classificação inicial da qualidade da evidência é definida a partir do delineamento dos estudos. O ensaio clínico randomizado é o delineamento de estudo mais adequado para questões relacionadas à intervenção, e quando esses são considerados, a qualidade da evidência pelo sistema GRADE inicia-se como alta. Quando apenas estudos observacionais são incluídos, a qualidade da evidência se inicia como baixa. A partir da classificação inicial, critérios são definidos e o julgamento desses aspectos permitem reduzir ou elevar o nível de evidência. Os fatores responsáveis pela redução no nível de evidência são: 1) Limitações metodológicas (risco de viés); 2) Inconsistência; 3) Evidência indireta; 4) Imprecisão; 5) Viés de publicação [1].

Dessa forma, o GRADE caracteriza-se como um instrumento abrangente no processo de avaliação das evidências, compreendendo diversos fatores em sua análise. O foco de avaliação não é apenas no delineamento, como em outros sistemas de avaliação de evidências. A força da recomendação expressa a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta, considerando potenciais vantagens e desvantagens. São consideradas vantagens os efeitos benéficos na melhoria na qualidade de vida, aumento da sobrevida e redução dos custos. São consideradas desvantagens os riscos de efeitos adversos, a carga psicológica para o paciente e seus familiares e os custos para a sociedade. O balanço na relação entre vantagens e desvantagens determina a força da recomendação [1].

A força da recomendação (forte ou fraca) pode ser a favor ou contra a conduta proposta, representando a confiança que temos que as vantagens sobrepeem às desvantagens do curso de ação proposto. As recomendações fracas e fortes possuem diferentes interpretações e implicações para gestores, pacientes e profissionais de saúde (**Quadro 1**). Apesar de não ser usualmente recomendado, situações nas quais o balanço entre vantagens e desvantagens é semelhante ou então incerto, não fornecer uma recomendação é justificável. Contudo essa prática é desestimulada uma vez que essa ausência de recomendação não auxilia no processo de tomada de decisão, causando confusão ao usuário das diretrizes [1].

Quadro 1 – Implicação dos graus de recomendação de acordo com o sistema GRADE.

Público alvo	Forte	Fraca
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações.	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação.
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Extraído das Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.

ESTUDOS DE PREFÊRENCIA

Inexistem estudos nacionais sobre as preferências dos pacientes em relação à angioplastia versus a cirurgia de revascularização miocárdica. Estudos internacionais apresentam relevantes informações a respeito da perspectiva dos pacientes. Primeiro, pacientes e profissionais de saúde possuem perspectivas diferentes: enquanto médicos consideraram morte como o pior desfecho possível, alguns estudos demonstraram que o acidente vascular cerebral seria o pior desfecho possível para os pacientes [2, 3] e estes estão mais propensos a escolher a angioplastia do que julgam os médicos [4]. Segundo o estudo de Kipp et al., os pacientes iriam optar pela angioplastia ao detrimento de revascularização aberta mesmo com o dobro do risco de morte ou três vezes o risco de necessitar de novos procedimentos [4].

Em relação aos desfechos, Pandit et al. observaram que o desfecho “necessitar de novo procedimento”, comumente utilizado nos ensaios clínicos e por vezes o único desfecho com diferença significativa entre angioplastia e cirurgia, quando apresentado aos pacientes entre 20 opções, foi considerado o décimo quinto desfecho em ordem decrescente de importância. Concluem os autores que, para este desfecho basear recomendações, ao menos 14 outros desfechos também precisariam ser considerados.

Em suma, toda decisão em saúde deve ser orientada pelo melhor conjunto de evidência científica disponível e em acordo com os valores e preferências dos pacientes. Todo profissional de saúde deve considerar ainda potenciais diferenças entre os resultados apresentados na literatura científica e sua realidade local, minimizando ao máximo possíveis danos e riscos aos pacientes. As recomendações destas Diretrizes seguem as normas do sistema GRADE conforme descrito.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares, compostas pela doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC) representam a maior causa de mortalidade no mundo, responsáveis por cerca de 30% dos óbitos. Os objetivos fundamentais do tratamento da DAC incluem a prevenção, redução dos sintomas anginosos, redução da mortalidade e aumento na qualidade de vida. Atualmente, as opções de tratamento disponíveis são: orientação dietética, atividade física, terapêutica medicamentosa, intervenção coronariana percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) [5].

A ICP ou angioplastia coronariana foi desenvolvida em 1977 [6] e os stents foram posteriormente (1986) desenvolvidos para reduzir a taxa de reestenose [7]. Apesar dos stents, a taxa de reestenose permaneceu elevada, 15% a 40% em 6 meses [8], levando a introdução dos stents farmacológicos em 1999 [9]. Muitos ensaios compararam a ICP versus a CRM [10-13] e recentemente, os ensaios buscaram avaliar, comparativamente, a CRM com predomínio de enxertos arteriais versus ICP com stents farmacológicos (SF). Os enxertos arteriais estão associados a maior tempo de patência e os SF a menor taxa de reestenose em relação aos stents metálicos [14].

ESCOPO

Este documento pretende servir de base para recomendações do Ministério da Saúde do Brasil em relação ao tratamento da **doença coronariana estável**. Apenas os aspectos relacionados à ICP com SF e CRM foram considerados.

O escopo deste trabalho foi apresentado a especialistas e disponibilizado para consulta pública pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para definição dos temas. Foram considerados os seguintes subgrupos de pacientes com angina estável: 1) doença coronariana multivascular; 2) diabéticos; 3) lesão do tronco da coronária esquerda (TCE).

OBJETIVOS

Avaliar a eficácia e segurança da ICP com SF versus CRM na mortalidade, taxa de infarto, AVC e necessidade de nova revascularização em pacientes com doença coronariana estável.

MÉTODOS

Critérios de seleção de estudos para este documento

Tipos de estudos

Ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas que avaliaram ICP com SF versus CRM. Sem restrições de período de publicação, áreas geográficas, idioma ou tempo de seguimento.

Tipos de participantes

Homens e mulheres de todas as idades, portadores de angina estável. Estudos que incluíram tratamento para infarto agudo do miocárdio (IAM) foram excluídos.

Tipos de intervenção

- 1) Angioplastia com SF, independente da geração do *stent*.
- 2) CRM, independentemente da utilização ou não de circulação extracorpórea ou enxertos arteriais.

Definição dos subgrupos

- 1) Multivasculares (doença que engloba as artérias descendente anterior (notadamente em sua porção proximal), circunflexas - ou seus ramos marginais -, e coronária direita, com lesões acima de 50% no estudo angiográfico, em pelo menos duas projeções)
- 2) Diabéticos (estudos que tenham selecionado exclusivamente pacientes diabéticos ou estudos que tenham considerado na randomização a presença de diabetes).
- 3) Lesão em tronco de coronária esquerda (estenose superior a 50% no TCE, independentemente da presença de lesão em outros vasos coronarianos, diabetes ou outras comorbidades).

Estratégia de busca para identificação dos estudos

A estratégia de busca teve como objetivos: transparência, imparcialidade e agilidade, com uma abrangência suficiente para identificação dos ensaios randomizados. A base utilizada foi o *Medline*, consultada até a data de 02 de janeiro de 2017. A busca foi realizada em três etapas:

- 1) Busca de revisões sistemáticas (RS). Utilizados os termos de interesse (por exemplo, multivascular) seguido de “AND systematic [sb]”.
- 2) Extração dos estudos originais a partir das RS.
- 3) Busca de ensaios randomizados mais atuais do que aqueles utilizados nas revisões.

Detalhes da estratégia de busca e número de referências estão apresentados no **Apêndice 1**.

Descrição dos estudos

Detalhes dos estudos incluídos estão apresentados no **Apêndice 2**.

Extração e análise dos dados

Os dados foram extraídos dos estudos originais e agrupados em metanálises de acordo com os desfechos de interesse. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística do I^2 . Os dados de cada estudo foram agrupados usando um modelo de efeitos aleatórios. Desfechos dicotômicos foram expressos como risco relativo e pelo intervalo de confiança de 95%. Os gráficos de floresta foram realizados por meio do *Review Manager 5.3*. Os gráficos estão apresentados no **Apêndice 3**.

Qualidade dos estudos

Os estudos incluídos foram analisados em relação a sua qualidade metodológica e as recomendações realizadas de acordo com o método GRADE [15]. Foram avaliados a adequação da randomização, alocação, perda de seguimento e mascaramento. A síntese das evidências está representada por meio do programa GDT [1] no **Apêndice 4**.

RESULTADOS

DOENÇA MULTIVASCULAR

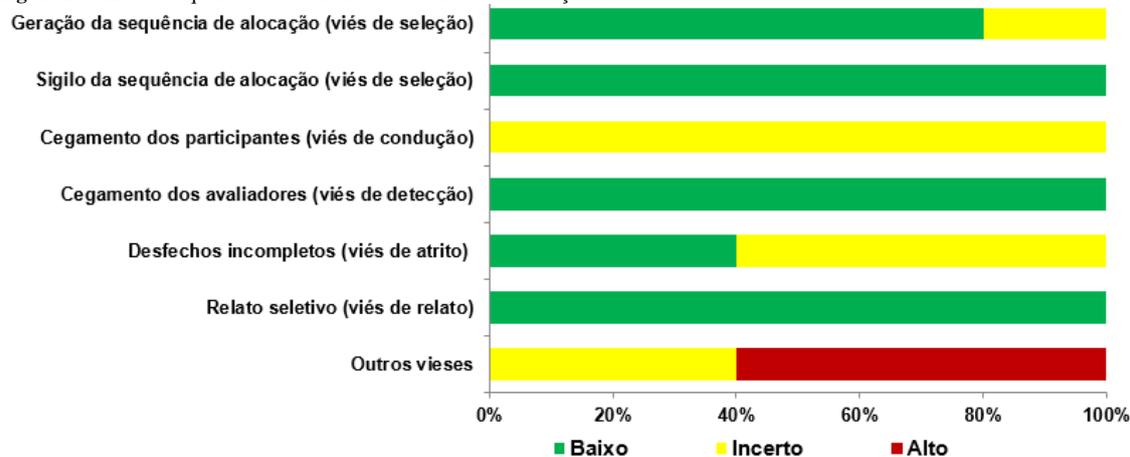
As estratégias de busca para doença multivascular estão apresentadas no **Apêndice 1**. Foram identificadas 55 revisões sistemáticas, a mais recente publicada em dezembro de 2016 [16]. O filtro para ensaios clínicos (**Apêndice 1**) não identificou estudos que não tenham sido incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas.

Em ordem cronológica, os estudos originais identificados, foram: CARDia 2010 [17], FREEDOM 2012 [18], VA CARDS 2013 [19], SYNTAX 2010/2013 [20, 21] e BEST 2015 [22]. As características destes ensaios estão resumidas no **Apêndice 2**.

Os ensaios apresentaram algumas limitações importantes: 1) Pequeno número de participantes com falta de poder estatístico para análise de subgrupos [20] ou para os desfechos primários [17, 19, 22]; 2) Co-intervenção não padronizada [17-20]; 3) Inclusão de angina instável, dor atípica ou de pacientes assintomáticos [17, 19, 20]; 4) Tempo curto de seguimento (apenas três ensaios com resultados entre 3 e 5 anos) [18, 20, 22].

A **Figura 1** sintetiza a qualidade dos ensaios. A discussão individual sobre a qualidade dos estudos está demonstrada no **Apêndice 3**. A cor verde sinaliza baixo risco de viés, a cor amarela representa risco incerto e a cor vermelha resalta alto risco de viés.

Figura 1 - Síntese da qualidade dos ensaios selecionados na doença multivascular



A síntese da evidência foi realizada de acordo com o desfecho e tempo de seguimento. Os resultados de 1 ano dos estudos CARDia e SYNTAX foram agrupados com os resultados de 2 anos dos estudos VA CARDS e FREEDOM. Estes foram considerados resultados de curto prazo.

Os últimos resultados dos estudos FREEDOM, BEST e SYNTAX, com tempo de seguimento médio respectivamente de 3,8; 4,6 e 5 anos foram considerados resultados de médio prazo. Não foram identificados estudos com seguimento superior a 5 anos.

As metanálises e os gráficos de floresta estão apresentados no **Apêndice 4**. A síntese dos resultados está apresentada nas **Tabela 1** (curto prazo) e **Tabela 2** (médio prazo). Os dados completos com os respectivos efeitos absolutos encontram-se no **Apêndice 5**.

Resultados de curto prazo na doença multivascular

Para os desfechos de curto prazo, não foi observada uma diferença significativa na mortalidade, único desfecho com heterogeneidade importante. Tal fato deve-se ao ensaio VA CARDS cuja mortalidade em 2 anos no grupo da ICP foi de 21%, superior aos demais ensaios. Os autores justificam o achado devido a seleção de uma população de maior risco cardiovascular do que a de outros estudos, como por exemplo o ensaio SYNTAX, que avaliou pacientes com menores taxas de hemoglobina glicosilada, tabagismo, infarto prévio e com melhor função cardíaca.

A ICP, em comparação à CRM, apresentou maiores taxas de infarto e necessidade de nova revascularização, porém, menor taxa de AVC (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Meta-análises da angioplastia em relação à cirurgia na doença multivascular, estudos de curto prazo.

Desfecho	Risco Relativo	IC 95%	I ²
Mortalidade	1,67	0,83-3,35	81%
Infarto	1,58	1,23-2,03	0%
AVC	0,41	0,20-0,85	30%
Nova revascularização	2,56	2,06-3,19	12%

Resultados de médio prazo na doença multivascular

Para os desfechos de médio prazo, os resultados da metanálise foram homogêneos. A ICP, em comparação à CRM, apresentou aumento relativo de 43% na mortalidade, aumento da taxa de infarto e da necessidade de nova revascularização. A taxa de AVC foi limítrofe, sem diferença estatística (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Meta-análises da angioplastia em relação à cirurgia na doença multivascular, estudos de médio prazo.

Desfecho	Risco Relativo IC 95%	I ²	Risco absoluto Stent x Cirurgia
Mortalidade	1,43 1,18-1,74	0%	9,9% x 6,9%
Infarto	2,22 1,69-2,91	4%	7,7% x 3,4%
AVC	0,70 0,49-1,01	0%	2,1% x 3,1%
Nova revascularização	2,23 1,83-2,72	0%	13% x 5,8%

Para a recomendação final do tratamento em pacientes multivasculares foi considerado também os resultados por escore Syntax apresentados como desfechos de 5 anos [21]. Apesar da limitação do escore, cuja análise não teve como critério a randomização dos pacientes de acordo com o escore, a magnitude dos resultados para o desfecho crítico mortalidade foi significativa, com uma diferença em valores absolutos atingindo 9% no escore mais alto (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Mortalidade de acordo com escore Syntax

Morte	Cirurgia	Stent	P valor

Syntax 0-22	9,3%	10,2%	0,81
Syntax 23-32	9,6%	16,3%	0,047
Syntax ≥ 33	8,8%	17,8%	0,015

Recomendação para o tratamento da doença multivascular

Em pacientes com doença coronariana estável, com dor anginosa ou equivalente anginoso a despeito da terapia medicamentosa máxima otimizada, passíveis de revascularização tanto por angioplastia quanto por cirurgia e portadores de lesão trivascular, a recomendação é forte, favorável à cirurgia em pacientes com características clínicas ou angiográficas de maior gravidade. Em pacientes com características clínicas e angiográficas de menor risco, a angioplastia poderá ser oferecida como tratamento inicial considerando as preferências do paciente e após esclarecimento das opções e riscos de cada conduta, principalmente quanto a maior chance de necessidade de novo procedimento com a angioplastia.

DIABETE MÉLITO

A diabetes mérito é considerada um importante fator de risco para doença coronariana e frequentemente apresentado em diretrizes de maneira individualizada. Embora alguns autores considerem que a simples presença ou não de diabetes não deveria definir uma conduta de tratamento, optamos por fazer uma metanálise específica para este subgrupo evitando assim possíveis futuros questionamentos.

Em pacientes diabéticos, a doença coronariana geralmente é mais complexa, com lesões difusas, dificultando a revascularização e levando a maiores riscos de complicações do que em pacientes não diabéticos [17]. A prevalência de diabetes mellitus entre os pacientes encaminhados para revascularização miocárdica é de cerca de 25% [23].

As estratégias de busca estão apresentadas no **Apêndice 1**.

Crítérios de inclusão subgrupo diabéticos

Revisão sistemática ou estudos primários randomizados, que tenham utilizado stents farmacológicos versus a CRM em pacientes diabéticos, com angina estável e doença multiarterial. Para a metanálise foram utilizados os resultados dos estudos com maior tempo de seguimento.

Resultado da busca subgrupo diabéticos

Foram identificadas 110 revisões sistemáticas. Entre aquelas com critério de inclusão, a mais recente foi publicada em 2015 e a sua busca foi atualizada em março de 2015 [24]. O filtro para ensaios clínicos (**Apêndice 1**) não identificou estudos que não tenham sido incluídos nas revisões sistemáticas. Em ordem cronológica, os estudos originais identificados, foram: CARDia 2010 [17], FREEDOM 2012 [18], VA CARDS 2013 [19], SYNTAX 2010/2013 [20, 21] e BEST 2015 [22]. As características destes ensaios estão resumidas no **Apêndice 2**.

O risco de viés destes ensaios foi considerado baixo. Os ensaios apresentaram os seguintes vieses: 1) tratamento medicamentoso heterogêneo entre os grupos; 2) angiografia de rotina mais frequente no grupo da angioplastia. As **figuras 2 e 3** sintetizam a qualidade metodológica dos ensaios em relação aos desfechos “necessidade de nova revascularização” (**Figura 2**), mortalidade, infarto e AVC (**Figura 3**).

Figura 2 - Risco de viés para necessidade de nova revascularização diabéticos

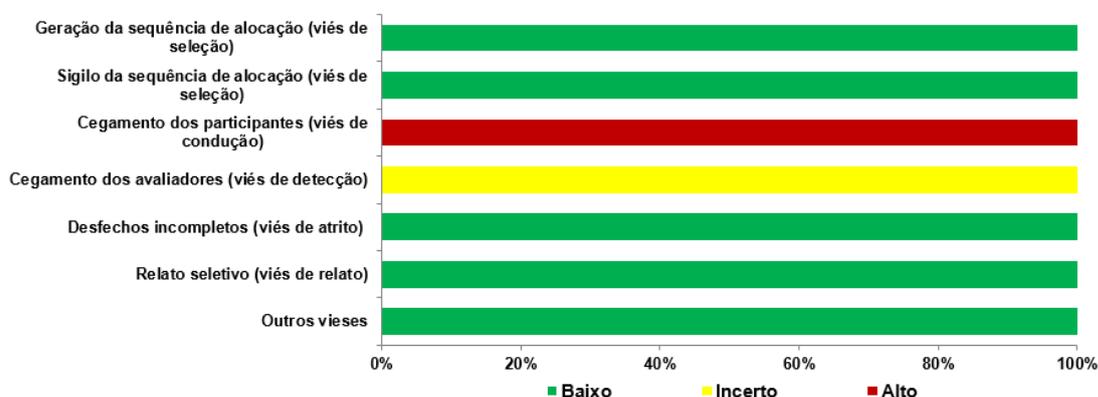
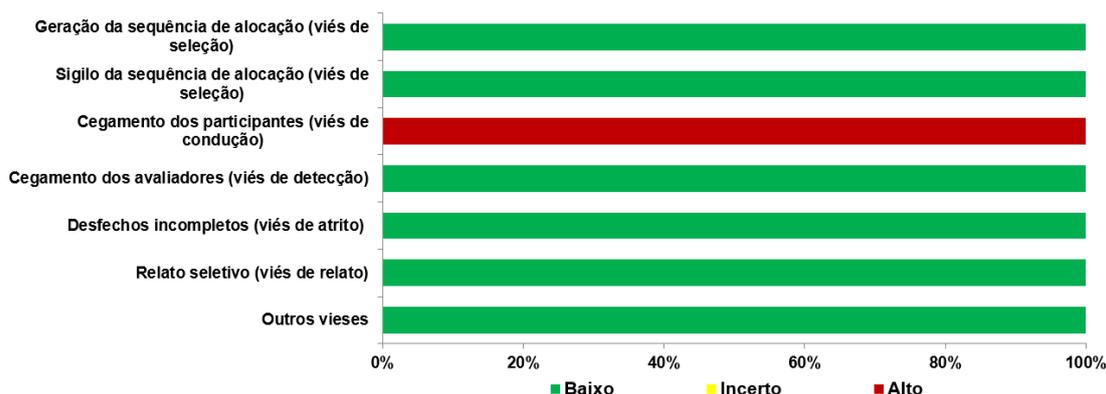


Figura 3 - Risco de viés para mortalidade, infarto e AVC.



Análise dos desfechos em pacientes diabéticos

Para avaliação da necessidade de nova revascularização, utilizamos os dados dos dois ensaios com resultados de médio prazo: SYNTAXe BEST. Para avaliação da mortalidade em 5 anos, foram extraídos os dados dos três ensaios com maior tempo de seguimento: SYNTAX, FREEDOM e BEST e para avaliação do risco de infarto do miocárdio e AVC em 5 anos, foram extraídos os dados dos dois ensaios com tempo de seguimento adequado e com resultados publicados para o subgrupo de diabetes: SYNTAXe FREEDOM.

As metanálises destes estudos estão apresentadas no **Apêndice 4** e os achados resumidos na **Tabela 4**. Os dados completos com os respectivos efeitos absolutos encontram-se no **Apêndice 5**. Para a recomendação final foram consideradas as significativas diferenças a favor da cirurgia em relação à mortalidade, infarto e necessidade de novo procedimento.

Tabela 4 – Meta-análises da angioplastia em relação à cirurgia em pacientes diabéticos, estudos de médio prazo.

Desfecho	Risco Relativo IC 95%	I ²	Risco Absoluto Stent x Cirurgia
Mortalidade	1,54 1,25-1,89	0%	15,5% x 10%
Infarto	2,36 1,77-3,14	0%	13,2% x 5,6%
AVC	0,61 0,28-1,36	46%	2,6% x 5,0%
Nova revascularização	2,92 1,93-4,44	0%	22% x 7%

Recomendação para o tratamento da doença estável em diabéticos

Em pacientes com doença coronariana estável, com dor anginosa ou equivalente anginoso a despeito da terapia medicamentosa máxima otimizada, passíveis de revascularização tanto por angioplastia quanto por cirurgia e portadores de diabetes, a recomendação é forte, favorável à cirurgia.

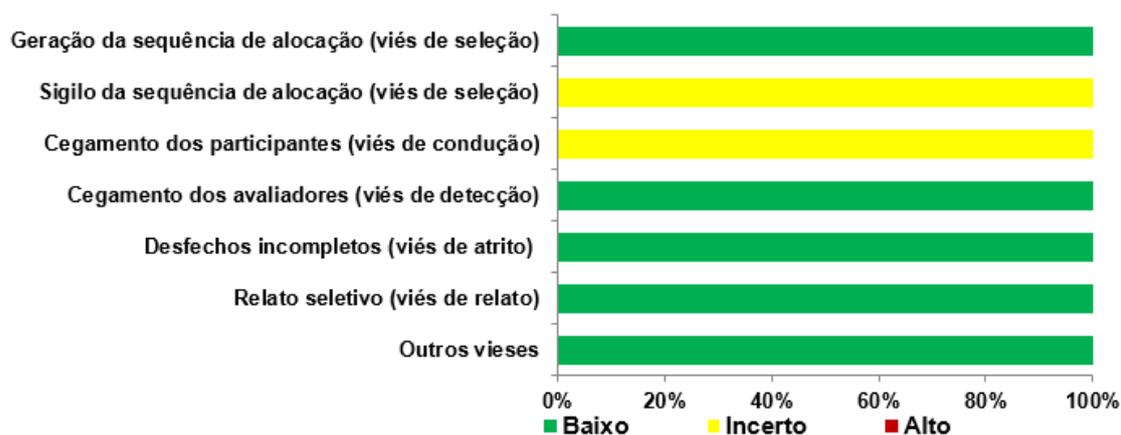
ESTENOSE EM TRONCO DE CORONÁRIA ESQUERDA

A estenose hemodinamicamente significativa do tronco da artéria coronária esquerda (TCE) é encontrada em cerca de 4% das angiografias coronárias de diagnóstico. Devido à grande área miocárdica sob risco, a lesão do TCE é considerada um caso particular na cardiologia, principalmente quando desprotegida. O termo “lesão desprotegida” aplica-se quando as artérias derivadas do TCE (artéria coronária descendente anterior e artéria circunflexa esquerda) não possuem artérias colaterais pérvias; não tenham sido previamente revascularizados (pontes) ou caso os enxertos cirúrgicos não estejam patentes [25].

A busca das revisões sistemáticas de acordo com a estratégia de busca apresentada no **Apêndice 1** retornou 31 revisões. A revisão sistemática mais recente encontrada foi publicada em 2014 com busca até dezembro de 2013 [26]. Os ensaios que avaliaram ICP com SF versus CRM na lesão de TCE, em ordem cronológica, foram: SYNTAX 2010, Boudriot et al 2011 e PRECOMBAT 2011. A atualização da busca com a estratégia para ensaios clínicos randomizados (ECR) (**Apêndice 1**) identificou 1 estudo publicado em 2016: EXCEL [27]. Uma busca manual identificou ainda um estudo publicado em 2016, ensaio NOBLE[28]. Este estudo não foi incluído na metanálise devido a falhas metodológicas importantes: os médicos ou os pacientes, após a randomização, poderiam escolher qual tratamento iriam receber. Observou-se um número significativamente maior ($p < 0,0001$) de doença em múltiplos vasos no grupo cirúrgico.

Os ensaios originais estão resumidos no **Apêndice 2** e a qualidade metodológica no **Apêndice 3**. O risco de viés global destes ensaios foi considerado baixo. Os ensaios apresentaram os seguintes vieses: 1) tratamento clínico heterogêneo entre os grupos; 2) angiografia programada no grupo da angioplastia. A **Figura 4** sintetiza a qualidade metodológica dos ensaios.

Figura 4 - Qualidade da evidência ensaios sobre lesão TCE



As meta-análises estão apresentadas no **Apêndice 4**. Os resumos das meta-análises estão apresentados nas **Tabela 5** (curto prazo) e **Tabela 6** (médio prazo). Os dados completos com os respectivos efeitos absolutos encontram-se no **Apêndice 5**.

Considerando o intervalo de confiança, tanto no curto quanto no médio prazo, apenas a necessidade de nova revascularização demonstrou diferença significativa, favorável à cirurgia.

Tabela 5 – Meta-análises da angioplastia em relação à cirurgia em pacientes com estenose no tronco da coronária esquerda, estudos de curto prazo.

Desfecho	Risco Relativo	IC 95%	I ²
Mortalidade	0,61	0,27-1,38	0%
Infarto	1,33	0,46-3,83	0%
AVC	0,35	0,05-2,3	0%
Nova revascularização	2,23	1,30-3,82	0%

Tabela 6 – Meta-análises da angioplastia em relação à cirurgia em pacientes com estenose no tronco da coronária esquerda, estudos de médio prazo.

Desfecho	Risco Relativo IC 95%	I ²	Risco Absoluto Stent x Cirurgia
Mortalidade	1,02 0,73-1,44	48%	8,3% x 7,7%
Infarto	1,16 0,77-1,74	34%	6,6% x 6,1%
AVC	0,65 0,40-1,07	1%	1,7% x 2,6%
Nova revascularização	1,76 1,45-2,14	0%	15,1% x 8,5%

Para a lesão do TCE consideramos ainda o escore SYNTAX, apesar de suas limitações: os ensaios não apresentaram randomização pelo escore e os resultados foram apresentados de maneira que impossibilita a compilação dos dados (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Desfechos publicados de acordo com o escore SYNTAX, em estenoses no tronco da coronária esquerda.

Estudo	Desfecho(s)	ICP < 32	CRM < 32	ICP ≥ 33	CRM ≥ 33
SYNTAX	Mortalidade (5 anos)	7,9% (n=221)	15,1% (n=196)	20,9% (n=135)	14,1% (n=149)
SYNTAX	Infarto (5 anos)	6,1% (n=221)	3,8% (n=196)	11,7% (n=135)	6,1% (n=149)
SYNTAX	AVC (5 anos)	1,4% (n=221)	3,9% (n=196)	1,6% (n=135)	4,9% (n=149)
SYNTAX	Revasc. (5 anos)	22,6% (n=221)	18,6% (n=196)	34,1% (n=135)	11,6% (n=149)
Excel	Morte/Infarto/AVC (3 anos)	13,6% (n=685)	14,2% (n=709)	16,2% (n=229)	13,8% (n=217)
PRECOMBAT	Morte/Infarto/AVC/ Revasc. (5 anos)	16,4% (n=231)	12,4% (n=201)	24,1% (n=58)	19,1% (n=68)

Revasc.: necessidade de nova revascularização miocárdica.

O grupo elaborador considerou como de significativa relevância a diferença observada na mortalidade do estudo SYNTAX entre os grupos com escores < 33 ou ≥ 33. Assim, optou por recomendar, para os pacientes com lesão de tronco e passíveis de tratamento por ambas as intervenções:

Recomendação para estenose em TCE

Em pacientes passíveis de revascularização tanto por angioplastia quanto por cirurgia e portadores de lesão em tronco da coronária esquerda superior a 50%, a recomendação é fraca, favorável à cirurgia. Em pacientes com características clínicas e angiográficas de menor risco, a angioplastia poderá ser oferecida como tratamento inicial considerando as preferências do paciente e após esclarecimento das opções e riscos de cada conduta, principalmente quanto à maior chance de necessidade de novo procedimento com a angioplastia.

Para os pacientes com lesão em TCE com características clínicas e angiográficas de maior risco, a recomendação é forte, favorável à cirurgia.

Nos casos de lesão em TCE associada a doença multivascular a recomendação a ser seguida é a recomendação para doença multivascular.

APÊNDICE 1 - Estratégias de busca

Subgrupo	Estratégia para RS	Estratégia para ECR
Multivascular	((multiarterial[All Fields] OR multivascular[All Fields] OR multivessel[All Fields]) AND ("drug eluting"[All Fields] OR drug-eluting[All Fields])) AND systematic[sb])	((multiarterial[All Fields] OR multivascular[All Fields] OR multivessel[All Fields]) AND ("drug eluting"[All Fields] OR drug-eluting[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2016/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]))
Diabetes	diabetes[Title/Abstract] AND ("drug-eluting stents"[Title/Abstract] OR coated[Title/Abstract] OR eluting[Title/Abstract]) AND systematic)	diabetes[Title/Abstract] AND ("drug-eluting stents"[Title/Abstract] OR coated[Title/Abstract] OR eluting[Title/Abstract]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2015/03/01"[PDAT] : "2017/02/01"[PDAT]))
Tronco	(Left main [Title/Abstract]) AND ("drug-eluting stents"[Title/Abstract] OR coated[Title/Abstract] OR eluting[Title/Abstract]) AND systematic	Left main[Title/Abstract] AND ("drug-eluting stents"[Title/Abstract] OR coated[Title/Abstract] OR eluting[Title/Abstract] OR bypass) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))

ECR: ensaios clínicos randomizados; RS: revisões sistemáticas

APÊNDICE 2 - Características dos ensaios selecionados

CARDia 2010

Participantes	Primeiro ensaio randomizado a comparar a eficácia e segurança da angioplastia versus cirurgia de revascularização miocárdica exclusivamente em pacientes diabéticos. 510 pacientes com doença multivascular ou univascular complexa, definida como estenose em artéria descendente anterior ostial ou proximal. Participaram 24 centros no Reino Unido e dois na Irlanda entre 2002 e 2007.
Intervenção	Stents metálicos (31%) e posteriormente farmacológicos (Cypher) em 69%.
Seguimento	1 ano
Desfechos	Os desfechos escolhidos foram importantes para os pacientes e avaliados por um comitê independente e cego para a intervenção (desfecho primário composto de morte, infarto e AVC, 1 ano após a randomização).
Resultados	Sem diferença: HR 1,25; IC 95% 0,75-2,09.

Boudriot et al 2011

Participantes	18 a 80 anos. Média 66 anos (62-73), 72% homens no grupo ICP e média 69 anos (63-73), 78% homens no grupo CRM. Lesão de TCE > 50% sem proteção, com ou sem doença multivascular. Sintomáticos ou com isquemia documentada. 100 randomizados para ICP 101 randomizados para CRM
Intervenção	Stents com sirolimus
Seguimento	1 ano
Desfechos	Mediana de 2 stents por paciente.

Resultados Boudriot et al 2011

Resultados em 1 ano Boudriot et al

Desfecho	Angioplastia (N=100)	Cirurgia (N=101)	RR (IC95%)
Morte/Infarto/Nova revascularização	19 (19%)	14 (13,9%)	1,37 0,73-2,58
Morte	2 (2%)	5 (5%)	0,40 0,08-2,03
Infarto	3 (3%)	3 (3%)	1,01 0,21-4,89
AVC	0 (0%)	2 (2%)	0,20 0,01-4,15
Nova revascularização	14 (14%)	6 (5,9%)	2,36 0,94-5,89
Insuficiência renal aguda	1 (1%)	1 (1%)	1,01 0,06-15,93
Fibrilação/flutter atrial	3 (3%)	19 (18,9%)	0,16 0,05-0,52

Tetraplegia	0 (0%)	1 (1%)	0,34 0,01-8,17
Reesternotomia	0 (0%)	2 (2%)	0,20 0,01-4,15

PRE COMBAT 2011

Participantes	Adultos com angina estável, instável, isquemia silenciosa ou infarto sem supra desnível de ST. Lesão de tronco não protegido, maior do que 50% e passível de tratamento por ICP e CRM. Ensaio realizado na Coreia. 300 em cada grupo. Média de idade 62 anos, 76,5% sexo masculino.
Intervenção	Stents comsirolimus
Seguimento	Tempo médio 2 anos em ambos os grupos.
Desfechos	Os desfechos escolhidos foram importantes para os pacientes e avaliados por um comitê independente e cego para a intervenção (desfecho primário composto de morte, infarto e AVC, 1 ano após a randomização).

Resultados PRE COMBAT 2011

Resultados em 2 anos do estudo PRECOMBAT

Desfecho	Angioplastia (N=300)	Cirurgia (N=300)	RR (IC95%)
Morte/Infarto/AVC	13 (4,4%)	14 (4,7%)	0,93 (0,44-1,94)
Morte	7 (2,4%)	10 (3,4%)	0,70 (0,27-1,81)
Infarto	5 (1,7%)	3 (1,0%)	1,67 (0,40-6,91)
AVC	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0,50 (0,05-5,48)
Revascularização	26 (9,0%)	12 (4,2%)	2,17 (1,11-4,21)
Trombose de stent ou de enxerto	1 (0,3%)	4 (1,4%)	0,25 (0,03-2,22)

Análises realizadas por intenção de tratar. Isquemia foi definida como nova revascularização envolvendo o vaso previamente tratado com estenose maior que 50% associada a sintomas ou sinais de isquemia ou pelo menos 70% de estenose.

Resultados em 5 anos do estudo PRECOMBAT

Desfecho	Angioplastia (N=300)	Cirurgia (N=300)	RR (IC95%)
Morte/Infarto/AVC	25 (8,4%)	28 (9,6%)	0,89 (0,53-1,49)

Morte	17 (5,7%)	23 (7,9%)	0,74 (0,37-3,89)
Infarto	6 (2,0%)	5 (1,7%)	1,20 (0,37-3,89)
AVC	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1,00 (0,14-7,05)
Revascularização	38 (13%)	21 (7,3%)	1,81 (1,09-3,01)

FREEDOM 2012

Participantes	1900 pacientes em 140 centros internacionais. Randomizados 947 para cirurgia e 953 para angioplastia. Diabéticos com doença multivascular (estenose superior a 70% em pelo menos dois vasos epicárdicos e sem envolvimento do tronco da coronária esquerda, tratamento possível tanto por cirurgia quanto por angioplastia). Média de idade: 63,1±9,1 anos Percentual de mulheres: 29%. Percentual de trivasculares: 83%. SYNTAX escore: média 26,2±8,6.
Intervenção	Stents comsirolimus (51%) e paclitaxel (43%) foram a maioria
Seguimento	Tempo médio de acompanhamento: 3,8 anos, intervalo interquartil 2,5 a 4,9 anos.
Desfechos	Morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal.

VA CARDS 2013

Participantes	198 pacientes diabéticos. Estudo americano, realizado em 22 centros pelo <i>Department of Veterans Affairs</i> entre 2006 e 2010, selecionando pacientes com diabetes e doença multivascular ou doença proximal da artéria descendente anterior. Necessária comprovação de isquemia para estenoses entre 50% e 70%, sem diferenciação entre angina estável ou instável. Pacientes com lesão de tronco foram excluídos. Interrompido pelo recrutamento lento.
Intervenção	Stents Taxus (35), Cypher (20), XIENCE/PROMUS (18), Endeavor (2), mixed drug-eluting stents (16), mixed bare-metal stents (1).
Seguimento	2 anos
Desfechos	morte por todas as causas e infarto não fatal (desfecho primário), AVC, morte cardíaca, trombose de stent, internação por causa cardiológica e necessidade de nova revascularização.
Notas	Estudo interrompido precocemente, sem poder estatístico e sem diferença para desfecho combinado: HR 0,89, IC 95% 0,47-1,71

SYNTAX 2010/2013

Participantes	1800 pacientes dos Estados Unidos e de 17 países europeus Cirurgia 897 pacientes; Angioplastia 903 pacientes. Trivasculares ou lesão de tronco não revascularizados previamente passíveis de tratamento por angioplastia e cirurgia. Média de idade: Cirurgia 65,2±9,7; Angioplastia 65,0±9,8 Sexo masculino: Cirurgia 78,9%; Angioplastia 76,4%;
Intervenção	Angioplastia com stent farmacológico (Placitaxel)
Seguimento	Acompanhamento por até 5 anos.
Desfechos	Combinado de morte por qualquer causa, infarto, AVC, nova revascularização.
Notas	Estudo de não inferioridade, limite superior do intervalo de confiança considerado 6,6%.

Resultados de 1 ano do ensaio SYNTAX multivascular

	Angioplastia (n= 891)	Cirurgia (n = 849)	RR (IC 95%)
Morte	39 (4,4%)	30 (3,5%)	1,24 (0,78-1,98)
IAM	43 (4,8%)	28 (3,3%)	1,46 (0,92-2,33)
AVC	5 (0,6%)	19 (2,2%)	0,25 (0,09-0,67)
Revascularização	120 (13,5%)	50 (5,9%)	2,29 (1,67-3,14)

Resultados estudo SYNTAX multivascular, seguimento 5 anos

	Angioplastia (n=546)	Cirurgia (n=549)	RR (IC 95%)
Desfecho combinado	123 (22,5%)	201 (36,6%)	1,7 (1,36-2,13)
Morte/AVC/IM	118 (21,6%)	71 (12,9%)	1,64 (1,22-2,20)
Morte	78 (14,3%)	46 (8,4%)	1,65 (1,15-2,38)
Morte cardiológica	48 (8,8%)	20 (3,6%)	2,34 (1,39-3,95)
IAM	55 (10,1%)	17 (3,1%)	3,23 (1,87-5,56)
AVC	16 (2,9%)	19 (3,5%)	0,85 (0,43-1,71)
Revascularização	130 (23,8%)	61 (11,1%)	2,24 (1,65-3,04)

Resultados em 5 anos do estudo SYNTAX em portadores de lesão de TCE

Evento	Angioplastia (n= 357)	Cirurgia (n= 348)	RR (IC 95%)
Evento combinado	130 (36,4%)	103 (29,6%)	1,23 (1,0-1,52)
Morte/AVC/IM	67 (18,8%)	69 (19,8%)	0,95 (0,70-1,28)
Morte	45 (12,6%)	48 (13,8%)	0,91 (0,63-1,33)
Morte cardíaca	30 (8,4%)	23 (6,6%)	1,27 (0,75-2,14)

AVC	5 (1,4%)	14 (4,0%)	0,35 (0,13-0,96)
IM	28 (7,8%)	16 (4,6%)	1,71 (0,94-3,1)
Revascularização	90 (25,2%)	49 (14,1%)	1,79 (1,31-2,45)
Nova angioplastia	73 (20,4%)	43 (12,4%)	1,65 (1,17-2,34)
Nova cirurgia	26 (7,3%)	6 (1,7%)	4,22 (1,76-10,14)
Trombose de stent ou oclusão do enxerto	17 (4,8%)	14 (4,0%)	1,18 (0,59-2,36)

Estudo BEST 2015

Participantes	880 pacientes com estenose superior a 70% em dois ou mais vasos. Realizado em 27 centros na Ásia. Excluídos pacientes com lesão em TCE. Subgrupo de diabéticos randomizados para cirurgia: 186; subgrupo de diabéticos randomizados para angioplastia: 177 (stent de segunda geração, com everolimus).
Intervenção	Stent segunda geração everolimus.
Seguimento	Tempo de seguimento médio 4,6 anos.
Desfechos	Primário: combinação de morte, infarto ou revascularização do vaso alvo até dois anos após procedimento.

Resultados estudo BEST

	Angioplastia N = 438	Cirurgia N = 442	RR
Desfecho combinado	67 (15,3%)	47 (10,6%)	1,44 (1,02-2,04)
Morte/AVC/IM	52 (11,9%)	42 (9,5%)	1,25 (0,85-1,84)
Morte	29 (6,6%)	22 (5,0%)	1,33 (0,78-2,28)
Morte cardiológica	18 (4,1%)	16 (3,6%)	1,14 (0,59-2,20)
IAM	21 (4,8%)	12 (2,7%)	1,77 (0,88-3,55)
AVC	11 2,5%	13 2,9%	0,85 (0,39-1,89)
Revascularização	48 (11%)	24 (5,4%)	2,02 (1,26-3,24)

Estudo EXCEL 2016

Participantes	1905 pacientes com lesão de tronco (>50%) de complexidade baixa ou moderada (Escore Syntax ≤ 32. Grupo ICP 948 pacientes. CRM 957 pacientes. ICP: 66 (±9,6) anos; 76,2% homens. CRM: 65,9 (9,5) anos; 77,5% homens.
Intervenção	Stent com everolimus. Média 2,4 stents por paciente.
Seguimento	Mediana 3 anos, mínimo de 2 anos.
Desfechos	Primário: desfecho combinado (morte, infarto e AVC). Estudo de não inferioridade, margem 4,2% em 3 anos.

Resultados estudo EXCEL 2016 3 anos

	Angioplastia N = 948	Cirurgia N = 957	RR (IC 95%)
Morte/AVC/IM	137 (14,5%)	135 (14,1%)	1,02 (0,82-1,28)
Morte	71 (7,5%)	53 (5,5%)	1,35 (0,96-1,91)
Morte cardiológica	39 (4,1%)	33 (3,4%)	1,19 (0,76-1,88)
IAM	72 (7,6%)	77 (8,0%)	0,94 (0,69-1,29)
AVC	20 (2,1%)	26 (2,7%)	0,78 (0,44-1,38)
Revascularização	114 (12,0%)	67 (7,0%)	1,72 (1,29-2,29)

APÊNDICE 3 - Qualidade dos ensaios (ordem cronológica)

PRE COMBAT 2011 Análise crítica

Randomização	Realizada por computador e com envelopes lacrados.
Perdas e cross over	Não significativa.
Análise ITT	Não, estudo de não inferioridade com análise <i>as-treated</i> .
Cegamento	Comitê avaliador cego para os desfechos.
Notas	O ensaio PRECOMBAT foi considerado de baixa qualidade. Estudo sem poder para avaliar diferença entre os grupos devido ao baixo número de eventos e com pouco tempo de acompanhamento. Analisou população com angina estável, síndrome aguda ou infarto. Grupo ICP recebeu tratamento heterogêneo, maior quantidade de antiplaquetários, bloqueadores do canal de cálcio e betabloqueadores. Ainda, realizou angiografia de rotina, mesmo assintomáticos, o que pode ter levado a um maior número de revascularizações.

FREEDOM 2012 Análise crítica

Randomização	Realizada por meio de um sistema telefônico, com balanceamento por local, equilibrando o número de angioplastia e cirurgia em cada centro. Dentre 32.966 pacientes selecionados para avaliação de elegibilidade, 3.309 foram considerados elegíveis, 1409 não deram consentimento, 1900 foram randomizados.
Perdas e cross over	953 foram randomizados para angioplastia, dos quais 5 realizaram cirurgia, 3 desistiram antes do procedimento, 3 morreram antes do procedimento e 3 não realizaram qualquer procedimento, totalizando 939 (98,53%) angioplastias. Para a cirurgia, foram randomizados 947 pacientes, 18 realizaram angioplastia, 26 desistiram antes do procedimento, 3 morreram antes do procedimento e 7 não realizaram qualquer procedimento, totalizando 893 (94,3%) cirurgias. No grupo angioplastia, 16 pacientes saíram do estudo após o procedimento e 43 foram perdidos no seguimento (6,2%), enquanto na cirurgia 36 desistiram e 51 foram perdidos no seguimento (9,2%).
Análise ITT	sim
Cegamento	Considerado não importante para os desfechos avaliados.
Notas	Qualidade: boa, com randomização adequada, alto percentual de pacientes realizaram a intervenção proposta e desfechos importantes relatados. Viés de atrito com risco moderado para os desfechos de morte, AVC e infarto se considerarmos a análise do pior cenário. Limitações: 1) seguimento não foi cego, os pacientes podem ter sido tratados de maneira diferente de acordo com a intervenção. Há relato de maior uso de tienopirídínicos no grupo da angioplastia. 2) A presença de sintomas anginosos ou isquemia em testes diagnósticos faziam parte dos critérios de inclusão, sem definição clara de angina estável ou instável.

Syntax Análise crítica

Randomização	Sim, por meio de um sistema de resposta de voz. Não há relato sobre o sigilo de alocação.
Perdas e cross over	Randomizados para cirurgia 897 pacientes, 549 com doença multivascular, 143 com doença multivascular e diabetes. Randomizados para angioplastia 903 pacientes, 546 com doença multivascular e 153 com doença multivascular e diabetes. Os grupos foram adequadamente balanceados e o número de perdas de acompanhamento ou de <i>cross over</i> não foram significativos. Analisados os dados de 94,6% dos pacientes randomizados para cirurgia e 98,7% dos pacientes randomizados para angioplastia.
Análise ITT	sim
Cegamento	Considerado não importante para os desfechos avaliados.
Notas	Qualidade: boa, com randomização adequada, alto percentual de pacientes realizaram a intervenção proposta e desfechos importantes relatados. Comitê independente para avaliação dos desfechos. Limitações incluem: 1) tratamento clínico heterogêneo, com o grupo da angioplastia recebendo mais medicamentos cardiológicos; 2) pequeno percentual de cirurgias com enxertos vasculares (mamária bilateral em 30,6%) e sem circulação extra-corpórea (13,9%); 3) elevado número de stents por paciente (média 5,3 ± 2,3 no grupo multivascular versus média nos Estados Unidos 1,6 por procedimento em busca de revascularização completa, sem necessidade de comprovação de isquemia no segmento tratado; 4) stent de primeira geração, inferior aos novos SF segundo autores; 5) falta de poder estatístico para análise de subgrupos; 6) inclusão de angina instável, dor atípica ou assintomáticos com isquemia demonstrada por exames complementares que limitam a validade externa.

VA CARDS 2013 Análise crítica

Randomização	Realizada pelo centro coordenador de acordo com o uso de insulina e nível de hemoglobina glicosilada.
Perdas e cross over	5 pacientes do grupo cirúrgico e um da angioplastia abandonaram antes de receberem o tratamento. <i>Cross over</i> de 11 pacientes do grupo cirúrgico e 6 da angioplastia.
Análise ITT	sim
Cegamento	Desfecho primário avaliado por comitê independente e cego
Notas	Limitações: estudo sem poder estatístico por tamanho amostral inadequado, calculado 790, porém apenas participaram 97 no grupo cirurgia e 101 no grupo angioplastia. Tempo médio de seguimento relativamente curto para a avaliação do impacto das intervenções: 2 anos.

CARDia 2010 Análise crítica

Randomização	Randomização adequada, realizada com auxílio de um sistema computacional ou por telefone.
Perdas e cross over	Os grupos cirurgia e angioplastia foram adequadamente balanceados e o número de perdas de acompanhamento ou de <i>cross over</i> não foram significativos.
Análise ITT	sim
Cegamento	Desfechos avaliados por comitê cego e independente.
Notas	A principal limitação do ensaio CARDia é sua falta de poder estatístico para avaliação do desfecho primário, o tamanho amostral mínimo calculado de 600 participantes não foi alcançado. Outras limitações incluem a utilização de stents metálicos em cerca de um terço dos pacientes. O tempo de seguimento de 1 ano também pode ser considerado inadequadamente curto para avaliação do impacto do tratamento. Por fim, não foram analisados exclusivamente pacientes com angina estável ou pacientes com doença multivascular, reduzindo a validade externa destes dados.

Boudriot et al 2011 Análise crítica

Randomização	Realizada por computador, em instituição independente.
Perdas e cross over	3 randomizados para ICP foram para cirurgia.
Análise ITT	Sim.
Cegamento	Desfechos avaliados por comitê cego e independente.
Notas	Tratamento clínico "de acordo com a prática" em ambos os grupos. Tamanho amostral calculado para teste de não inferioridade, considerando que 15% dos pacientes tratados com cirurgia e 12,5% daqueles tratados com ICP teriam o desfecho combinado (morte por qualquer causa, infarto, necessidade de nova revascularização em 1 ano). Sem poder estatístico para análise individual dos desfechos.

BEST 2015 Análise crítica

Randomização	Randomização adequada, por sistema computacional.
Perdas e cross over	Perda de seguimento pequena, 2 na cirurgia e 1 na angioplastia.
Análise ITT	Sim.
Cegamento	Desfechos avaliados por comitê cego e independente.

Notas	Limitações: estudo terminou precocemente devido a recrutamento lento, sem poder estatístico para avaliação independente dos desfechos. Tratamento medicamentoso diferente entre os grupos no seguimento.
--------------	--

Excel Análise crítica

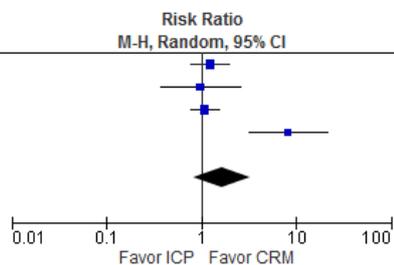
Randomização	Sim, por meio de um sistema de resposta de voz. Não há relato sobre o sigilo de alocação.
Perdas e cross over	942/948 grupo ICP fizeram a revascularização. 940/957 grupo CRM fizeram a revascularização.
Análise ITT	Sim
Cegamento	Desfechos avaliados por comitê independente cego.
Notas	Tratamento clínico de acordo com diretrizes. Angiografia de rotina não permitida.

APÊNDICE 4 – Meta-análise dos ensaios selecionados

4.1 Mortalidade de curto prazo, ICP versus CRM, doença multivascular

Study or Subgroup	ICP		CRM		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
SYNTAX	39	891	30	849	28.8%	1.24 [0.78, 1.98]	2009
CARDIA	8	248	8	242	20.2%	0.98 [0.37, 2.56]	2010
FREEDOM	62	953	57	947	30.5%	1.08 [0.76, 1.53]	2012
VA CARDS	21	101	5	197	20.5%	8.19 [3.18, 21.08]	2013
Total (95% CI)		2193		2235	100.0%	1.67 [0.83, 3.35]	
Total events	130		100				

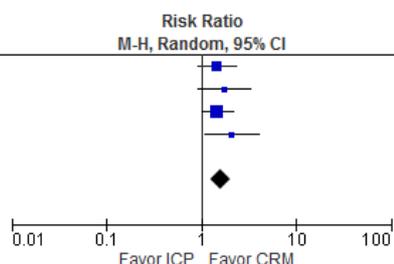
Heterogeneity: Tau² = 0.38; Chi² = 16.16, df = 3 (P = 0.001); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)



4.2 Infarto de curto prazo, ICP versus CRM, doença multivascular

Study or Subgroup	ICP		CRM		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
SYNTAX	43	891	28	849	28.2%	1.46 [0.92, 2.33]	2009
CARDIA	25	248	14	242	15.5%	1.74 [0.93, 3.27]	2010
FREEDOM	62	953	42	947	42.3%	1.47 [1.00, 2.15]	2012
VA CARDS	16	101	15	197	14.0%	2.08 [1.07, 4.03]	2013
Total (95% CI)		2193		2235	100.0%	1.58 [1.23, 2.03]	
Total events	146		99				

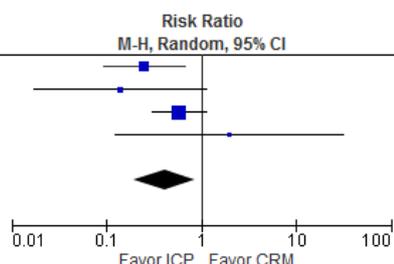
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.01, df = 3 (P = 0.80); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.62 (P = 0.0003)



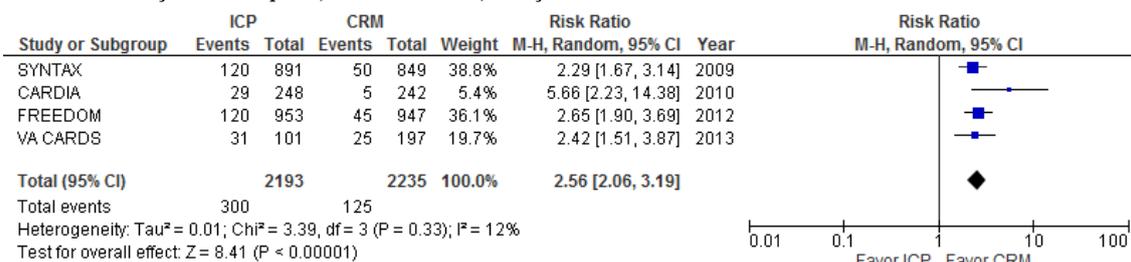
4.3 AVC de curto prazo, ICP versus CRM, doença multivascular

Study or Subgroup	ICP		CRM		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
SYNTAX	5	891	19	849	33.2%	0.25 [0.09, 0.67]	2009
CARDIA	1	248	7	242	10.7%	0.14 [0.02, 1.12]	2010
FREEDOM	14	953	24	947	49.6%	0.58 [0.30, 1.11]	2012
VA CARDS	1	101	1	197	6.5%	1.95 [0.12, 30.86]	2013
Total (95% CI)		2193		2235	100.0%	0.41 [0.20, 0.85]	
Total events	21		51				

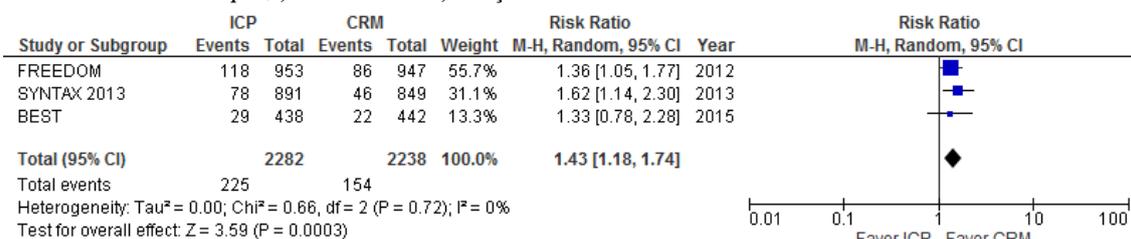
Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 4.29, df = 3 (P = 0.23); I² = 30%
Test for overall effect: Z = 2.40 (P = 0.02)



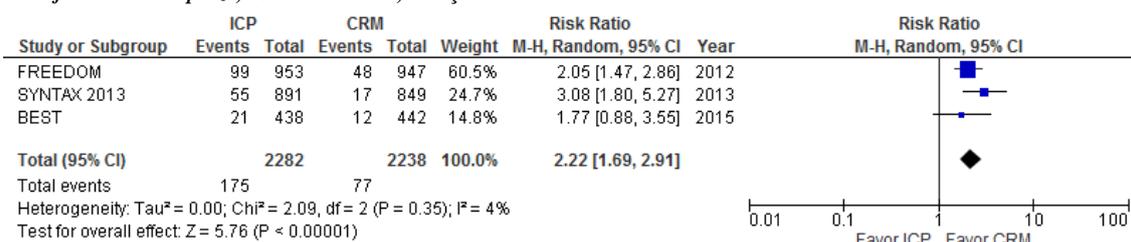
4.4 Revascularização de curto prazo, ICP versus CRM, doença multivascular



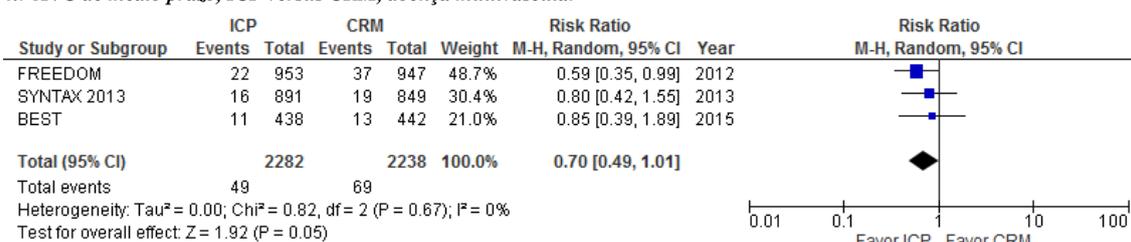
4.5 Mortalidade de médio prazo, ICP versus CRM, doença multivascular



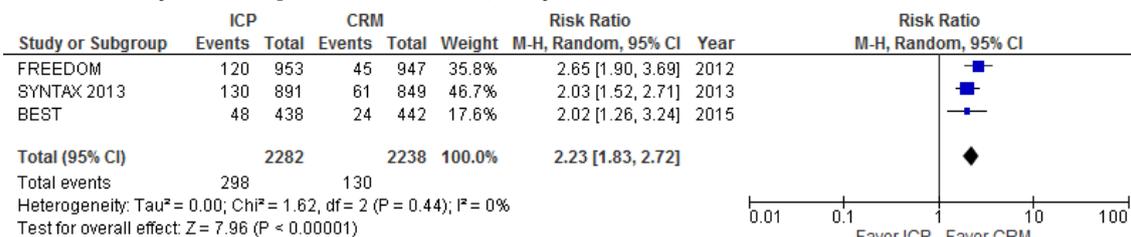
4.6 Infarto de médio prazo, ICP versus CRM, doença multivascular



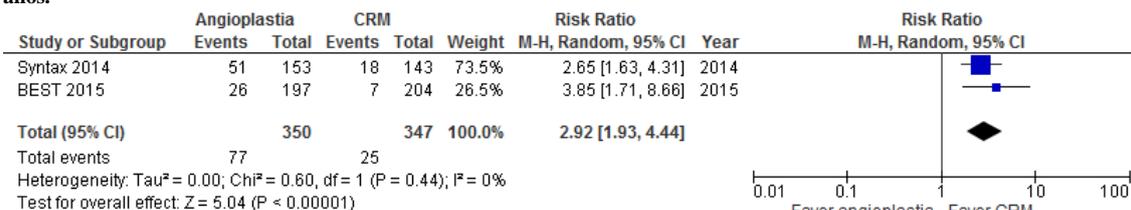
4.7 AVC de médio prazo, ICP versus CRM, doença multivascular



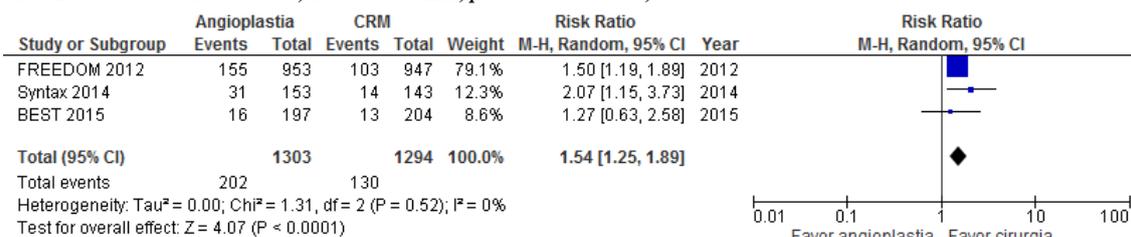
4.8 Revascularização de médio prazo, ICP versus CRM, doença multivascular



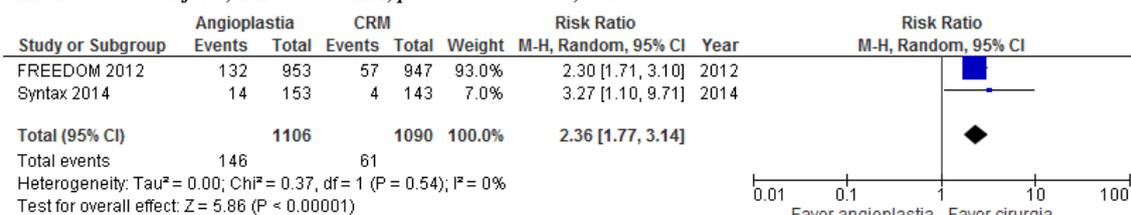
4.9 Meta-análise da necessidade de nova revascularização, ICP versus CRM, pacientes diabéticos, 5 anos.



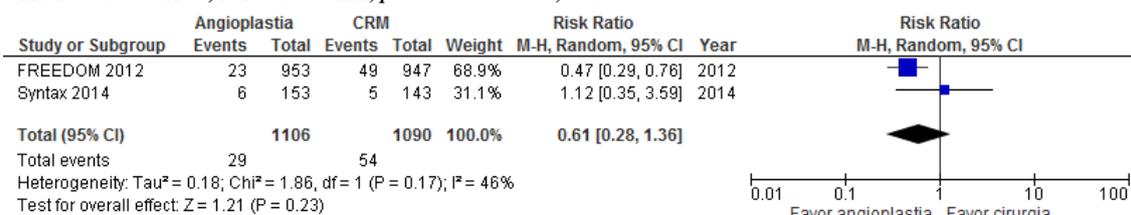
4.10 Meta-análise da mortalidade, ICP versus CRM, pacientes diabéticos, 5 anos



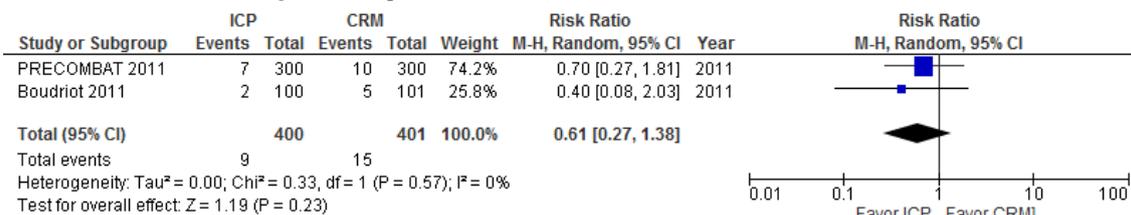
4.11 Meta-análise infarto, ICP versus CRM, pacientes diabéticos, 5 anos



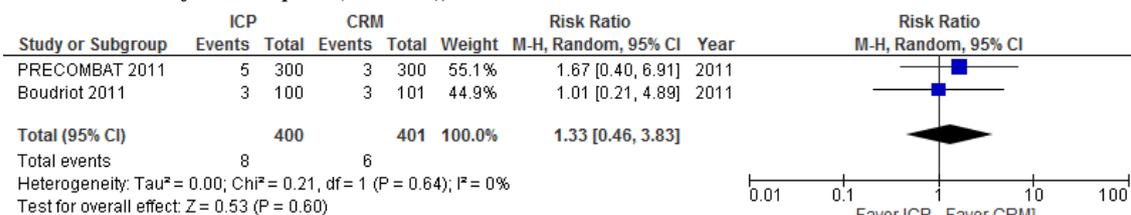
4.12 Meta-análise AVC, ICP versus CRM, pacientes diabéticos, 5 anos



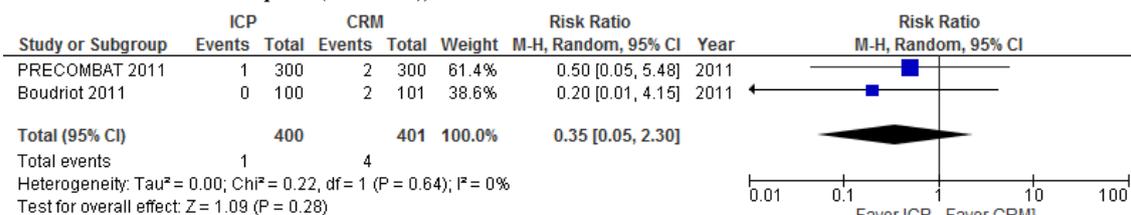
4.13 Meta-análise mortalidade global curto prazo (1 a 2 anos), lesão de tronco



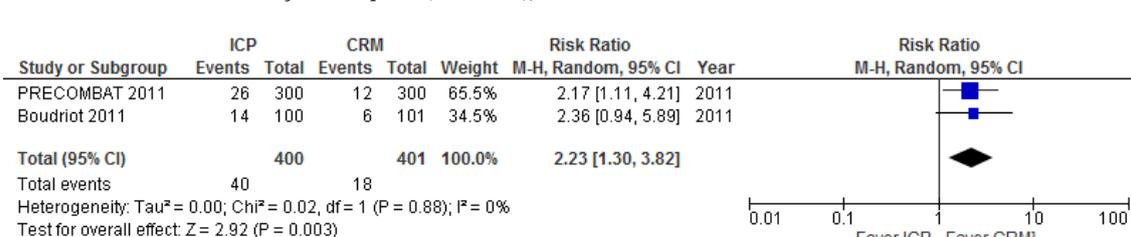
4.14 Meta-análise infarto curto prazo (1 a 2 anos), lesão de tronco



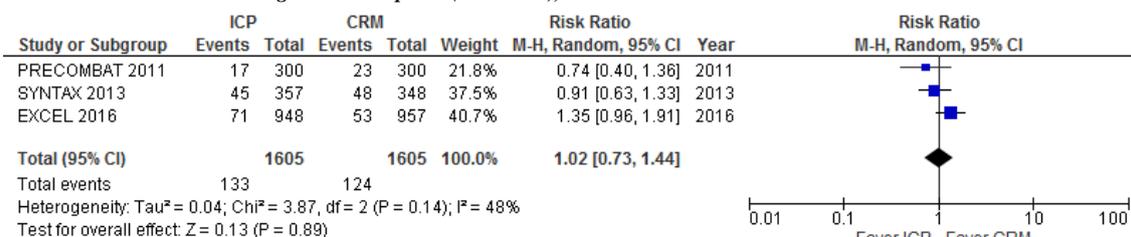
4.15 Meta-análise AVC curto prazo (1 a 2 anos), lesão de tronco



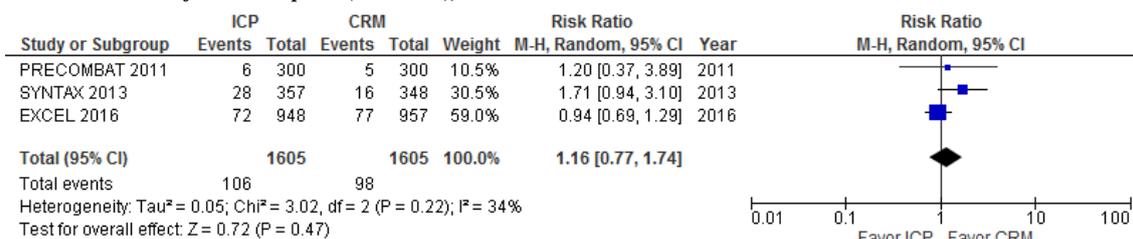
4.16 Meta-análise revascularização curto prazo (1 a 2 anos), lesão de tronco



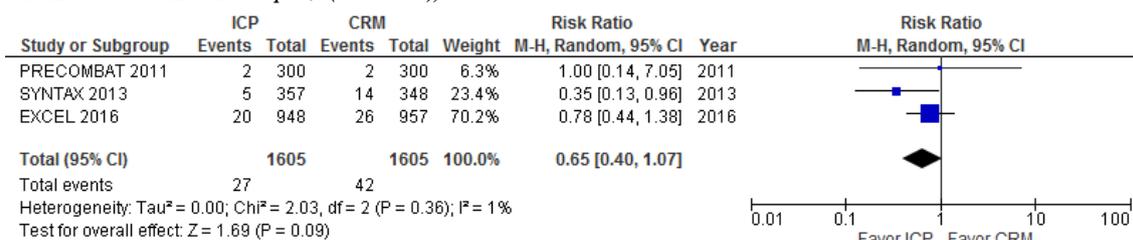
4.17 Meta-análise mortalidade global médio prazo (3 a 5 anos), lesão de tronco



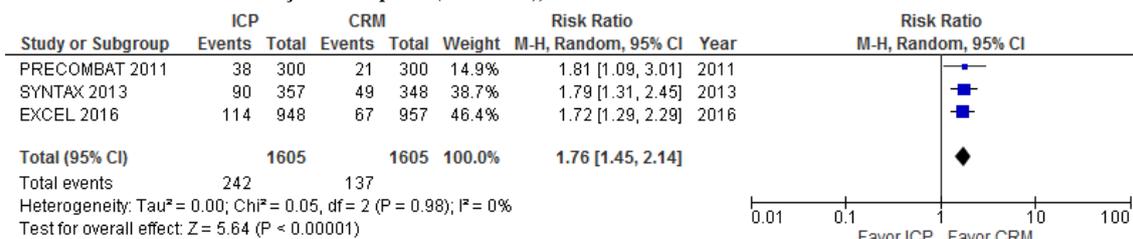
4.18 Meta-análise infarto médio prazo (3 a 5 anos), lesão de tronco



4.19 Meta-análise AVC médio prazo (3 a 5 anos), lesão de tronco



4.16 Meta-análise revascularização médio prazo (3 a 5 anos), lesão de tronco



APÊNDICE 5 - GDT Sumário dos resultados

5.1 Angioplastia versus cirurgia na doença coronariana estável multivascular

Desfecho	Risco com CRM	Risco com ICP	Efeito relativo (IC 95%)	N participantes (N estudos)	Qualidade da evidência	Importância do desfecho
Mortalidade curto prazo Seguimento: média 2 anos	45 por 1.000	75 por 1.000 (37 a 150)	RR 1.67 (0.83 a 3.35)	4428 (4 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	Crítico
Infarto, curto prazo Seguimento: média 2 anos	44 por 1.000	70 por 1.000 (54 a 90)	RR 1.58 (1.23 a 2.03)	4428 (4 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	Crítico
AVC curto prazo Seguimento: média 2 anos	23 por 1.000	9 por 1.000 (5 a 19)	RR 0.41 (0.20 a 0.85)	4428 (4 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Crítico
Nova revascularização curto prazo Seguimento: média 2 anos	56 por 1.000	143 por 1.000 (115 a 178)	RR 2.56 (2.06 a 3.19)	4428 (4 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{b,d}	Importante
Mortalidade médio prazo Seguimento: média 5 anos	69 por 1.000	98 por 1.000 (81 a 120)	RR 1.43 (1.18 a 1.74)	4520 (3 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{e,f}	Crítico
Infarto, médio prazo Seguimento: média 5 anos	34 por 1.000	76 por 1.000 (58 a 100)	RR 2.22 (1.69 a 2.91)	4520 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{e,f}	Crítico
AVC, médio prazo Seguimento: média 5 anos	31 por 1.000	22 por 1.000 (15 a 31)	RR 0.70 (0.49 a 1.01)	4520 (3 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{c,e,f}	Crítico
Nova revascularização, médio prazo Seguimento: média 5 anos	58 por 1.000	130 por 1.000 (106 a 158)	RR 2.23 (1.83 a 2.72)	4520 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{d,e,f}	Importante

a. I² 81%; b. Pacientes com angina instável ou com exames positivos incluídos; c. IC largo; d. Maior número de angiografias de rotina no grupo ICP; e. Interrupção precoce do ensaio BEST; f. Sem definição adequada entre angina estável e instável no ensaio FREEDOM.

5.2 Angioplastia versus cirurgia em pacientes diabéticos, seguimento médio 5 anos.

Desfecho	Risco com ICP	Risco com CRM	Efeito relativo (IC 95%)	N participantes (N estudos)	Qualidade da evidência	Importância do desfecho
Mortalidade	202/1303 (15.5%)	130/1294 (10.0%)	RR 1.54 (1.25 a 1.89)	54 eventos a mais a cada 1.000 (de 25 a 89 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	CRÍTICO

Infarto	146/1106 (13.2%)	61/1090 (5.6%)	RR 2.36 (1.77 a 3.14)	76 eventos a mais a cada 1.000 (de 43 a 120 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	CRÍTICO
AVC	29/1106 (2.6%)	54/1090 (5.0%)	RR 0.61 (0.28 a 1.36)	19 eventos a menos a cada 1.000 (de 18 a mais a 36 a menos)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c,d}	CRÍTICO
Nova revascularização	77/350 (22.0%)	25/347 (7.2%)	RR 2.92 (1.93 a 4.44)	138 eventos a mais a cada 1.000 (de 67 a 248 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	IMPORTANTE

a. tratamento medicamentoso heterogêneo entre os grupos. Angiografia de rotina mais frequente no grupo da angioplastia. b. *Stents* de primeira e de segunda geração, média de *stents* por paciente acima da média usual, inclusão de pacientes com angina instável e infarto. c. I² 46%. d. IC largo.

5.3 Angioplastia versus cirurgia na doença coronariana estável, em pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda

Desfecho	Risco com CRM	Risco com ICP	Efeito relativo (IC 95%)	N participantes (N estudos)	Qualidade da evidência	Importância do desfecho
Mortalidade curto prazo Seguimento: média 2 anos	37 por 1.000	23 por 1.000 (10 a 52)	RR 0.61 (0.27 a 1.38)	801 (2 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	Crítico
Infarto, curto prazo Seguimento: média 2 anos	15 por 1.000	20 por 1.000 (7 a 57)	RR 1.33 (0.46 a 3.83)	801 (2 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	Crítico
AVC curto prazo Seguimento: média 2 anos	10 por 1.000	3 por 1.000 (0 a 23)	RR 0.35 (0.05 a 2.30)	801 (2 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	Crítico
Nova revascularização curto prazo Seguimento: média 2 anos	45 por 1.000	100 por 1.000 (58 a 171)	RR 2.23 (1.30 a 3.82)	801 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^{a,c}	Importante
Mortalidade médio prazo Seguimento: média 5 anos	77 por 1.000	79 por 1.000 (56 a 111)	RR 1.02 (0.73 a 1.44)	3210 (3 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	Crítico
Infarto, médio prazo Seguimento: média 5 anos	61 por 1.000	71 por 1.000 (47 a 106)	RR 1.16 (0.77 a 1.74)	3210 (3 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	Crítico
AVC, médio prazo Seguimento: média 5 anos	26 por 1.000	17 por 1.000 (10 a 28)	RR 0.65 (0.40 a 1.07)	3210 (3 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	Crítico

Nova revascularização, médio prazo Seguimento: média 5 anos	85 por 1.000	150 por 1.000 (124 a 183)	RR 1.76 (1.45 a 2.14)	3210 (3 ECRs)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Importante
--	--------------	------------------------------	--------------------------	------------------	-------------------------------	------------

a. Inclusão de infarto e síndrome coronariana aguda; b. Magnitude de efeito inclui ponto nulo, variando entre proteção e dano; c. Magnitude de efeito superior a 2,0

REFERÊNCIAS

1. *Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. .*
2. Pandit, J., et al., *Patient and physician perspectives on outcomes weighting in revascularization. The POWR study.* Int J Cardiol, 2014. 177(2): p. 513-4.
3. Ahmad, Y., et al., *A new method of applying randomised control study data to the individual patient: A novel quantitative patient-centred approach to interpreting composite end points.* Int J Cardiol, 2015. 195: p. 216-24.
4. Kipp, R., et al., *Patient preferences for coronary artery bypass graft surgery or percutaneous intervention in multivessel coronary artery disease.* Catheter Cardiovasc Interv, 2013. 82(2): p. 212-8.
5. Cesar LA, F.J., Armaganjian D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. , *Diretriz de Doença Coronária Estável.* Arq Bras Cardiol 2014. 103(2Supl.2): p. 1-59.
6. Gruntzig, A., *Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis.* Lancet, 1978. 1(8058): p. 263.
7. Sigwart, U., et al., *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.* N Engl J Med, 1987. 316(12): p. 701-6.
8. Farb, A., et al., *Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans.* Circulation, 1999. 99(1): p. 44-52.
9. Iqbal, J., J. Gunn, and P.W. Serruys, *Coronary stents: historical development, current status and future directions.* Br Med Bull, 2013. 106: p. 193-211.
10. *Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS).* Indian Heart J, 2001. 53(2): p. 239.
11. Hueb, W.A., et al., *The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses.* J Am Coll Cardiol, 1995. 26(7): p. 1600-5.
12. Rodriguez, A., et al., *Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results.* ERACI II Investigators. J Am Coll Cardiol, 2001. 37(1): p. 51-8.
13. Morrison, D.A., et al., *A multicenter, randomized trial of percutaneous coronary intervention versus bypass surgery in high-risk unstable angina patients. The AWESOME (Veterans Affairs Cooperative Study #385, angina with extremely serious operative mortality evaluation) investigators from the Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs.* Control Clin Trials, 1999. 20(6): p. 601-19.
14. Stettler, C., et al., *Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis.* Lancet, 2007. 370(9591): p. 937-48.
15. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.* BMJ, 2008. 336(7650): p. 924-6.
16. Lee, C.W., et al., *Coronary Artery Bypass Surgery Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Left Main or Multivessel Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Individual Patient Data.* JACC Cardiovasc Interv, 2016. 9(24): p. 2481-2489.
17. Kapur, A., et al., *Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial.* J Am Coll Cardiol, 2010. 55(5): p. 432-40.
18. Farkouh, M.E., et al., *Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes.* N Engl J Med, 2012. 367(25): p. 2375-84.
19. Kamalesh, M., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes.* J Am Coll Cardiol, 2013. 61(8): p. 808-16.
20. Serruys, P.W., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease.* N Engl J Med, 2009. 360(10): p. 961-72.
21. Morice, M.C., et al., *Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial.* Circulation, 2014. 129(23): p. 2388-94.
22. Park, S.J., et al., *Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease.* N Engl J Med, 2015. 372(13): p. 1204-12.
23. Daemen, J., et al., *Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial.* J Am Coll Cardiol, 2008. 52(24): p. 1957-67.
24. Herbison, P. and C.K. Wong, *Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression.* BMJ Open, 2015. 5(12): p. e010055.
25. Park, S.J. and Y.H. Kim, *Percutaneous coronary intervention for unprotected left main coronary artery stenosis.* World J Cardiol, 2010. 2(4): p. 78-88.
26. Huang, F., et al., *Comparison of bypass surgery and drug-eluting stenting in diabetic patients with left main and/or multivessel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies.* Cardiol J, 2015. 22(2): p. 123-34.
27. Stone, G.W., et al., *Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease.* N Engl J Med, 2016. 375(23): p. 2223-2235.
28. Makikallio, T., et al., *Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial.* Lancet, 2016. 388(10061): p. 2743-2752.

