



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
NÚCLEO DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

FELIPE MIRANDA DA ROCHA FERREIRA

**COMPARAÇÃO ENTRE *STENT* FARMACOLÓGICO E
STENT CONVENCIONAL NA DOENÇA ARTERIAL
CORONÁRIA: METANÁLISE**

Rio de Janeiro – Brasil

2018

FELIPE MIRANDA DA ROCHA FERREIRA

COMPARAÇÃO ENTRE *STENT* FARMACOLÓGICO E *STENT*
CONVENCIONAL NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA: METANÁLISE.

Dissertação realizada como parte dos
requisitos necessários à obtenção do título
de Mestre em Avaliação de Tecnologias em
Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia.

Orientadores:

Prof^a. Dr^a. Marisa da Silva Santos.

Prof. Carlos Alberto da Silva Magliano.

Rio de Janeiro
2018

FELIPE MIRANDA DA ROCHA FERREIRA

COMPARAÇÃO ENTRE *STENT* FARMACOLÓGICO VS *STENT* CONVENCIONAL
PARA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA: METANÁLISE

Dissertação apresentada ao curso de mestrado
profissionalizante em ATS do Instituto Nacional
de Cardiologia em novembro de 2018

Membros da banca:

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Instituição: Instituto Nacional de Cardiologia.

Assinatura: _____

Prof. Dr. Antônio Sergio Cordeiro da Rocha

Instituição: Instituto Nacional de Cardiologia

Assinatura: _____

Prof^a. Dr^a. Helena Cramer Veiga Rey

Instituição: Instituto Nacional de Cardiologia

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

*A minha amada esposa Andrea, fiel companheira,
Aos tesouros da minha vida, meus filhos: Julia, Gabriel, Vitor e Bernardo.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por transformar qualquer atividade humana nobre em algo transcendente.

Aos meus pais pelo dom da vida e pela educação que me deram, a minha irmã Fabiana pelo incentivo e ao meu irmão Vitor, que na eternidade tenho certeza que intercede por mim.

A minha esposa Andrea e aos nossos filhos Julia, Gabriel, Vitor e Bernardo, razão de ser da minha vida.

Ao Instituto Nacional de Cardiologia onde me formei como Cardiologista e da qual faço parte do corpo clínico. Instituição ímpar, que através do convívio diário com profissionais dedicados e qualificados fez suscitar em mim o desejo de me inscrever no Mestrado.

Ao NATS-INC pela oportunidade de cursar o mestrado em ATS, período de enriquecimento de conhecimentos essenciais para um melhor cuidado da saúde da população.

À Prof.^a Dra. Marisa Santos que participou de forma intensa e decisiva no desenvolvimento deste trabalho, em todo momento me incentivando a superar os obstáculos que muitas vezes pareciam intransponíveis.

Ao Prof. Carlos Magliano, coorientador deste trabalho, pela sua disponibilidade e enorme ajuda.

A Amanda Rebelo, pela ajuda na busca bibliográfica e na extração dos dados.

RESUMO

Fundamentos: A doença arterial coronária é a principal causa de morte no Brasil e a intervenção coronária percutânea é frequentemente indicada como parte do seu tratamento, comprometendo quantidade considerável de recursos públicos. Revisões sistemáticas prévias mostraram benefício com uso do *stent* farmacológico, porém nenhuma exclusiva com ensaios clínicos com seguimento em longo prazo.

Objetivo: avaliar a eficácia em longo prazo do *stent* farmacológico frente ao convencional em pacientes com doença arterial coronária.

Método: Realizada busca no MedLine para revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados seguimento superior a 3 anos para os desfechos mortalidade global, infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica e trombose de *stent*. Foram analisados os subgrupos de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra de ST, diabéticos e portadores de artérias coronárias de fino calibre. Feitas metanálises e a magnitude do efeito foi expressa através do risco relativo e do intervalo de confiança.

Resultados: Nos pacientes com doença arterial coronária, os resultados foram: mortalidade global 1,10 (IC95 0,98 a 1,23) infarto agudo do miocárdio 0,95 (IC95 0,85 a 1,05), revascularização miocárdica 0,48 (IC95 0,39 a 0,60) e trombose de *stent* 0,92 (IC95 0,72 a 1,18). Nos pacientes diabéticos: mortalidade global 1,09 (IC95 0,80 a 1,47), infarto agudo do miocárdio 0,93 (IC95 0,61 a 1,44) revascularização miocárdica 0,52 (IC95 0,42 a 0,65) e trombose de *stent* 0,93 (IC95 0,47 a 1,83). Nos pacientes com IAMCSST: mortalidade global 0,91 (IC95 0,77 a 1,08), infarto agudo do miocárdio 0,95 (IC95 0,77 a 1,16), revascularização miocárdica 0,77 (IC95 0,55 a 1,09) e trombose de *stent* 0,87 (IC95 0,69 a 1,11). Já nos pacientes portadores de vasos de finos calibre: mortalidade global 0,57 (IC95 0,17 a 1,93), infarto agudo do miocárdio 0,56 (IC95 0,09 a 3,38), revascularização miocárdica 0,24 (IC95 0,15 a 0,38) e trombose de *stent* 0,82 (IC95 0,24 a 2,82).

Conclusão: O uso do *stent* farmacológico em relação ao convencional reduziu o risco de revascularização miocárdica. A qualidade da evidência é de moderada a alta para recomendar a tecnologia para todas as populações estudadas neste trabalho.

LISTA DAS FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do resultado da busca de ensaios clínicos randomizados para população em geral.....	22
Figura 2 - Mortalidade global precoce na população geral, stent farmacológico versus convencional.	23
Figura 3. Mortalidade global tardia na população geral, stent farmacológicos versus convencional.	24
Figura 4 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	24
Figura 5 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	25
Figura 6 - IAM precoce na população geral, stent farmacológico versus convencional.	26
Figura 7 - IAM tardio na população geral, stent farmacológico versus convencional.	27
Figura 8 – IAMCSST precoce na população geral, stent farmacológico versus convencional.	27
Figura 9 – IAMCSST tardio na população geral, stent farmacológico versus convencional.	28
Figura 10 – IAMSSST precoce na população geral, stent farmacológico versus convencional.....	28
Figura 11 – IAMSSST tardio na população geral, stent farmacológico versus convencional.	29
Figura 12 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	29
Figura 13 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	30
Figura 14 - Revascularização miocárdica precoce na população geral, stent farmacológico versus convencional.	31
Figura 15 - Revascularização miocárdica tardia na população geral, stent farmacológico versus convencional.	32
Figura 16- Intervenção coronária percutânea precoce na população geral, stent farmacológico versus convencional.	32
Figura 17 – Intervenção coronária percutânea tardia na população geral, stent farmacológico versus convencional.	33
Figura 18 – Cirurgia de revascularização miocárdica precoce na população geral, stent farmacológico versus convencional.	33
Figura 19 – Cirurgia de revascularização miocárdica tardia na população geral, stent farmacológico versus convencional.	34
Figura 20 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	34
Figura 21 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	35
Figura 22 - Trombose intra-stent precoce na população geral, stent farmacológico versus convencional.	36
Figura 23 - Trombose intra-stent tardia na população geral, stent farmacológico versus convencional.	36
Figura 24 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	37
Figura 25 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	38
Figura 26 - Fluxograma de busca de ensaios clínicos randomizados em pacientes diabéticos.	39
Figura 27 - Mortalidade global precoce em pacientes diabéticos, stent farmacológico versus convencional.	40
Figura 28 - Mortalidade global tardia em pacientes diabéticos, stent farmacológico versus convencional.	40
Figura 29 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	41
Figura 30 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	41
Figura 31 - IAM precoce em pacientes diabéticos, stent farmacológico vs convencional.	42
Figura 32 - IAM tardio em pacientes diabéticos, stent farmacológico vs convencional.	42

Figura 33 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	43
Figura 34 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	43
Figura 35 - Revascularização miocárdica precoce em diabéticos, stent farmacológico versus convencional.	44
Figura 36 - Revascularização miocárdica tardia em diabéticos, stent farmacológico versus convencional.	44
Figura 37 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	45
Figura 38 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	45
Figura 39 – Trombose intra-stent precoce em diabéticos, stent farmacológico versus convencional. ..	46
Figura 40 - Trombose de intra-stent tardia em diabéticos, stent farmacológico versus convencional. ..	46
Figura 41 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	47
Figura 42 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	47
Figura 43 - Mortalidade global precoce em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	49
Figura 44 - Mortalidade global tardia em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	49
Figura 45 - IAM precoce em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	50
Figura 46 - IAM tardio em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	50
Figura 47 – Revascularização miocárdica precoce em pacientes com IAMCSST com estudos sem angiografia de rotina, stent farmacológico versus convencional.	51
Figura 48 - Revascularização miocárdica tardia em pacientes com IAMCSST com estudos sem angiografia de rotina, stent farmacológico versus convencional.	51
Figura 49 - Revascularização miocárdica precoce em pacientes com IAMCSST com todos estudos, stent farmacológico versus convencional.	52
Figura 50 - Revascularização miocárdica tardia em pacientes com IAMCSST com todos estudos, stent farmacológico versus convencional.	52
Figura 51- Trombose intra-stent precoce em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	53
Figura 52 - Trombose intra-stent tardia em pacientes IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	53
Figura 53 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	53
Figura 54 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	54
Figura 55 - Fluxograma da busca de ensaios clínicos randomizados para pacientes com vasos de fino calibre.	55
Figura 56 - Mortalidade global em pacientes com vasos finos, stent farmacológico versus convencional.	56
Figura 57 - Infarto agudo do miocárdio em pacientes com vasos finos, stent farmacológico versus convencional.	56
Figura 58 - Revascularização miocárdica em pacientes com vasos finos, stent farmacológico versus convencional.	57
Figura 59 - Trombose intra-stent, pacientes com vasos finos.	57
Figura 60 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.....	58
Figura 61 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.	58
Figura 62 – Gráfico de funil: mortalidade global tardia em pacientes com DAC, stent farmacológico versus convencional.	75
Figura 63 – Gráfico de funil: infarto agudo do miocárdio tardio em pacientes com DAC, stent farmacológico versus convencional.	75

Figura 64 - Gráfico de funil: IAMCSST tardio em pacientes com DAC, stent farmacológico versus convencional.	76
Figura 65 - Gráfico de funil: IAMSSST tardio em pacientes com DAC, stent farmacológico versus convencional.	76
Figura 66 - Gráfico de funil: revascularização do miocárdio tardia em pacientes com DAC, stent farmacológico versus convencional.	76
Figura 67 - Gráfico de funil: Cirurgia de revascularização em pacientes com DAC, stent farmacológico versus convencional.	77
Figura 68 - Gráfico de funil: ICP em pacientes com DAC, stent farmacológico versus convencional.	77
Figura 69 - Gráfico de funil: Trombose intra-stent tardia em pacientes com DAC, stent farmacológico versus convencional.	77
Figura 70 - Gráfico de funil: Mortalidade global tardia em pacientes diabéticos, stent farmacológico versus convencional.	78
Figura 71 - Gráfico de funil: IAM tardio em pacientes diabéticos, stent farmacológico versus convencional.	78
Figura 72- Gráfico de funil: Revascularização miocárdica em pacientes diabéticos, stent farmacológico versus convencional.	78
Figura 73 - Gráfico de funil: Trombose intra-stent tardia em pacientes diabéticos, stent farmacológico versus convencional.	79
Figura 74 - Gráfico de funil: Mortalidade global tardia em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	79
Figura 75 - Gráfico de funil: IAM tardio em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	79
Figura 76 - Gráfico de funil: Revascularização miocárdica tardia em pacientes com IAMCSST não submetidos a coronariografia de rotina, stent farmacológico versus convencional.	80
Figura 77 - Gráfico de funil: Revascularização tardia nos pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	80
Figura 78 - Gráfico de funil: Trombose intra-stent tardia em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.	80
Figura 79 - Gráfico de funil: Mortalidade global tardia em pacientes com vasos de fino calibre, stent farmacológico versus convencional.	81
Figura 80 - Gráfico de funil: IAM tardio em pacientes com vasos de fino calibre, stent farmacológico versus convencional.	81
Figura 81 - Gráfico de funil: Revascularização miocárdica tardia em pacientes com vasos de fino calibre, stent farmacológico versus convencional.	81
Figura 82 - Gráfico de funil: Trombose intra-stent tardia em pacientes com vasos de fino calibre, stent farmacológico versus convencional.	82

INDICE DAS TABELAS

Tabela 1 - Termos de pesquisa	18
Tabela 2 - Estratégia de busca.....	19
Tabela 3 - Filtros para pesquisa de revisões sistemáticas e ensaios clínicos.	20
Tabela 4 - Tabela perfil de evidências GRADE para população em geral, stent farmacológico vs convencional.	59
Tabela 5 - Tabela perfil de evidências GRADE para pacientes diabéticos, stent farmacológico vs convencional.	59
Tabela 6 - Tabela perfil de evidências GRADE para pacientes com IAMCSST, stent farmacológico vs convencional.	60
Tabela 7 - Tabela perfil de evidências GRADE para pacientes com vasos de fino calibre, stent farmacológico vs convencional.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AE	Angina estável
AI	Angina instável
AVE	Acidente vascular encefálico
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia
CRVM	Cirurgia de revascularização miocárdica.
DAC	Doença arterial coronária
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supra do segmento-ST
IAMSSST	infarto agudo do miocárdio sem do segmento supra-ST
IC95%	Intervalo de confiança no nível 95%
ICP	Intervenção coronária percutânea
RR	Risco relativo
TCE	Tronco da artéria coronária esquerda.

SUMÁRIO

1. Introdução	16
1.1 A doença.....	16
1.2 A tecnologia	16
1.3 Importância desta revisão	17
2. Método.....	18
2.1 Estratégia de busca.	18
2.1.1 Definição da pergunta	18
2.1.2 Definição dos desfechos	18
2.1.3 Base de dados.....	19
2.1.4 Critérios de inclusão	20
2.1.5 Critério de exclusão	20
2.1.6 Extração de dados	20
2.2 Avaliação da qualidade dos estudos e das evidências.....	21
2.3 Avaliação da heterogeneidade.	21
2.4 Síntese dos dados.	21
3. Resultados	22
3.1 População em geral.....	22
3.1.1. Mortalidade global.	23
Análise do risco de viés para desfecho mortalidade.....	24
3.1.2. Infarto agudo do miocárdio.....	26
3.1.3. Infarto agudo do miocárdio com supra ST	27
3.1.4. Infarto agudo do miocárdio sem supra ST	28
Avaliação risco de viés para o desfecho infarto agudo do miocárdio.....	29
3.1.5. Revascularização miocárdica.....	30
3.1.6. Intervenção coronária percutânea.....	32
3.1.7. Cirurgia de revascularização miocárdica	33
Análise risco de viés para o desfecho revascularização miocárdica.	34
3.1.8. Trombose intra- <i>stent</i>	36
Análise risco de viés para desfecho trombose de <i>stent</i>	37
3.2. Pacientes portadores de diabetes	39
3.2.1. Mortalidade global	39
Análise risco de viés para o desfecho mortalidade global.	40
3.2.2. Infarto agudo do miocárdio.....	42
Análise risco de viés para o desfecho infarto agudo do miocárdio.....	42
3.2.3. Revascularização miocárdica.....	44
Análise do risco de viés para o desfecho revascularização miocárdica.	44
3.2.4. Trombose intra- <i>stent</i>	46
Análise risco de viés para os desfechos infarto agudo do miocárdio e trombose intra- <i>stent</i>	47
3.3. Pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra ST (IAMCSST).	48
3.3.1. Mortalidade global	48
3.3.2. Infarto agudo do miocárdio.....	49
3.3.3. Revascularização	50
3.3.4. Trombose de intra- <i>stent</i>	52
Análise do risco de viés para os desfechos nos pacientes com IAMCSST.	53
3.4. Pacientes com vasos de fino calibre	54
3.4.1. Mortalidade global	55
3.4.2. Infarto agudo do miocárdio.....	56
3.4.3. Revascularização miocárdica.....	56

3.4.4.	Trombose intra- <i>stent</i>	57
	Análise do risco de viés para os desfechos relacionados aos pacientes com vasos finos.....	57
4.	Qualidade das evidências pelo sistema GRADE:	59
5.	Discussão	61
6.	Características dos estudos incluídos	64
7.	Gráficos de funil.....	75
8.	REFERÊNCIAS	83

1. INTRODUÇÃO

1.1 A doença

A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de morte no Brasil(1), sendo resultante na grande maioria dos casos da obstrução total ou parcial de uma ou mais artérias coronárias epicárdicas devido a aterosclerose, e se divide clinicamente em DAC crônica e síndromes coronarianas agudas.

Os achados clínicos na DAC crônica, ou também chamada de angina estável (AE), são bastante variados. A angina, desconforto precordial relacionado aos esforços, é a manifestação característica e mais comum, porém pode ocorrer sob a forma de isquemia silenciosa, insuficiência cardíaca e inclusive morte súbita(2). Nestes pacientes, a revascularização miocárdica é indicada quando os sintomas não são controlados de forma satisfatória com uso de medicamentos.

As síndromes coronarianas agudas são divididas em angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem supra do segmento ST (IAMSSST) e infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST (IAMCSST), tendo a intervenção coronária percutânea (ICP) um papel mais preponderante, sob forma de ICP primária, no tratamento da fase aguda do IAMCSST, ou secundária, naqueles pacientes com AI ou IAMSSST com achados clínicos de alto risco.

1.2. A tecnologia

A intervenção coronariana percutânea (ICP) é a forma mais frequente de revascularização miocárdica. No ano de 2017, foram realizadas no Brasil 84.531 ICP com implante de pelo menos 1 *stent*, sendo que em pouco mais de 25.000 foram implantados 2 *stents*, com gastos públicos federais acima de R\$ 536 milhões, média de permanência hospitalar de 4 dias e taxa média de mortalidade de 2,73%(1).

A ICP é realizada através da punção de uma artéria periférica, mais comumente radial ou femoral, onde se insere um cateter balão que alcança as artérias coronárias e dilata obstruções graves responsáveis pelos sintomas. Na enorme maioria dos casos, implanta-se uma estrutura metálica tubular chamada *stent*, que em relação a angioplastia apenas com balão, está associada a menor taxa de reestenose e consequente necessidade de novo procedimento de revascularização(3, 4). Os *stents* sem revestimentos de medicamentos são denominados de *stents* convencionais.

Com objetivo de reduzir a ocorrência de reestenose observada com os *stents* convencionais(5), foram desenvolvidos os *stents* farmacológicos que possuem estrutura metálica semelhante aos convencionais acrescidos de um medicamento que reduz a proliferação da camada íntima da artéria e como consequência a perda da sua luz pela reestenose.

Os *stents* farmacológicos de primeira geração são revestidos por paclitaxel ou sirolimus enquanto os de segunda geração zotarolims, everolimus e biolimus.

1.3. Importância desta revisão

Os *stents* farmacológicos são utilizados na maioria das ICP na medicina privada, mesmo naqueles pacientes que não possuem os principais fatores de risco para reestenose, como diabetes e vasos de fino calibre, porém as evidências da melhor eficácia frente aos *stents* convencionais não são tão robustas, em virtude da limitada capacidade de generalização dos ensaios clínicos pelos critérios de seleção dos pacientes, tempo de seguimento limitado, entre outros fatores.

Revisões publicadas(6, 7) não mostraram diferença significativa nas taxas de mortalidade e infarto agudo do miocárdio entre *stents* convencional e farmacológico envolvendo pacientes com AE e síndromes coronárias agudas, com uma taxa menor de revascularização miocárdica no grupo *stent* farmacológico. Entretanto, nenhuma destas revisões foi exclusiva de estudos com seguimento a longo prazo dos participantes.

2. MÉTODO

2.1 Estratégia de busca.

2.1.1 Definição da pergunta

A definição da pergunta foi feita no formato “PICOS” (“P”: população; “I”: intervenção; “C”: comparador; “O”: *outcomes* ou desfecho, e; “S”: *studies* ou tipos de estudos), conforme tabela x.

Tabela 1 - Termos de pesquisa

População	Adultos portadores de doença arterial coronária estável ou síndromes coronarianas aguda, submetidos a angioplastia coronária com implante de <i>stent</i> em artéria coronária nativa. Foram analisados os subgrupos: infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST, pacientes diabéticos e com vasos de fino calibre.
Intervenção	<i>Stents</i> farmacológicos com os seguintes medicamentos: sirolimus, paclitaxel, everolimus, zotarolimus e biolimus.
Comparador	<i>Stent</i> convencional.
Desfecho	Mortalidade global, infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica e trombose intra- <i>stent</i> .
Tipos de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

2.1.2 Definição dos desfechos

Mortalidade global: total de mortos ao final de acompanhamento, independente da causa, em relação ao número de participantes.

Infarto agudo do miocárdio: foram usadas as definições presentes em cada estudo original.

Revascularização miocárdica: necessidade de nova revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica.

Trombose intra-stent: foram utilizadas as definições presentes nos estudos originais.

A descrição dos desfechos foi dividida em precoce, com até 2 anos de acompanhamento, e tardia, com mais de 3 anos de acompanhamento.

2.1.3 Base de dados

A base de dados foi a Medline via PubMed e a busca foi finalizada em 24 de outubro de 2017. Os títulos foram selecionados por pares e as divergências resolvidas por consenso. Foram utilizados filtros para identificação de revisões sistemáticas e de ensaios clínicos randomizados e não houve limitação de idioma na busca.

Tabela 2 - Estratégia de busca.

Portadores de doença arterial coronária.	(((((("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR "angina pectoris"[MeSH Terms]) OR stable angina[Title/Abstract]) OR angina[Title/Abstract]) OR stable ischaemic heart[Title/Abstract]) AND ((bare metal stent[Title/Abstract] OR bare metal stenting[Title/Abstract] OR bare metal stents[Title/Abstract]) AND (((((drug eluting stents[MeSH Terms] OR sirolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR paclitaxel eluting stent*[Title/Abstract]) OR everolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR zotarolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR biolimus eluting stent*[Title/Abstract]))) AND ("2009/04/01"[PDAT] : "2017/10/24"[PDAT]))
Pacientes diabéticos	((diabetes mellitus[MeSH Terms]) OR diabet*[Title/Abstract]) AND (((bare-metal stent*[Title/Abstract]) AND (((((drug eluting stents[MeSH Terms] OR sirolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR paclitaxel eluting stent*[Title/Abstract]) OR everolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR zotarolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR biolimus eluting stent*[Title/Abstract])))
Pacientes com IAMCSST	((acute coronary syndrome[MeSH Terms]) OR (((primary percutaneo* coronary interventio*[Title/Abstract]) OR primary pci[Title/Abstract]) OR STEMI[Title/Abstract]) OR st-segment elevation myocardia*[Title/Abstract]) OR acute inferior myocardial infarction[MeSH Terms]))) AND (((bare-metal stent*[Title/Abstract]) AND (((((drug eluting stents[MeSH Terms] OR sirolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR paclitaxel eluting stent*[Title/Abstract]) OR everolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR zotarolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR biolimus eluting stent*[Title/Abstract])))
Pacientes com vasos finos	(((((small diameter coronar*[Title/Abstract]) OR small diameter vessel*[Title/Abstract]) OR small vessel*[Title/Abstract]) OR small coronary

	vessel*[Title/Abstract] OR small coronary arter*[Title/Abstract]) AND ((bare-metal stent*[Title/Abstract] AND ((((((drug eluting stents[MeSH Terms]) OR sirolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR paclitaxel eluting stent*[Title/Abstract]) OR everolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR zotarolimus eluting stent*[Title/Abstract]) OR biolimus eluting stent*[Title/Abstract]))))
--	---

Tabela 3 - Filtros para pesquisa de revisões sistemáticas e ensaios clínicos.

Revisão sistemática	((((((systematic review[Title/Abstract]) OR (systematic review[Publication Type])) OR (meta-analysis[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Publication Type])) OR (meta-analysis[Title]))
Ensaio clínico	((((((((((randomized controlled trial[pt])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized[tiab])) OR (placebo[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (groups[tiab])) OR (drug therapy[sh])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

2.1.4 Critérios de inclusão

1. Pacientes adultos portadores de doença arterial coronária estável ou instável, como obstrução em artéria coronária nativa.
2. Ensaio clínico randomizado com tempo de acompanhamento mínimo de 3 anos.
3. Revascularização miocárdica: os estudos que incluíram em seu protocolo a realização de angiografia de rotina no acompanhamento dos participantes foram excluídos da avaliação deste desfecho.
4. Tipos de estudos: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

2.1.5 Critério de exclusão

1. Lesão obstrutiva em tronco da artéria coronária esquerda.

2.1.6 Extração de dados

Os dados referentes ao número de participantes, faixa etária, característica da doença arterial coronária, diâmetro e extensão do seguimento

da artéria coronária acometido, presença de fatores de risco, número de vasos acometidos, tempo e perdas no acompanhamento, mortalidade global, infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica (ICP e CRVM) e trombose intra-*stent* foram extraídos pelo autor e revisto por um par. Divergências foram resolvidas por consenso.

2.2 Avaliação da qualidade dos estudos e das evidências.

A análise da qualidade dos estudos selecionados foi realizada através da ferramenta de risco de viés da Cochrane. Para cada desfecho, foi utilizado o GRADE para avaliar a qualidade dos achados e foram realizadas recomendações sob as formas das tabelas com sumário das evidências (SOF table) e com o perfil das evidências.

2.3. Avaliação da heterogeneidade.

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo método da inconsistência (I^2).

2.4. Síntese dos dados.

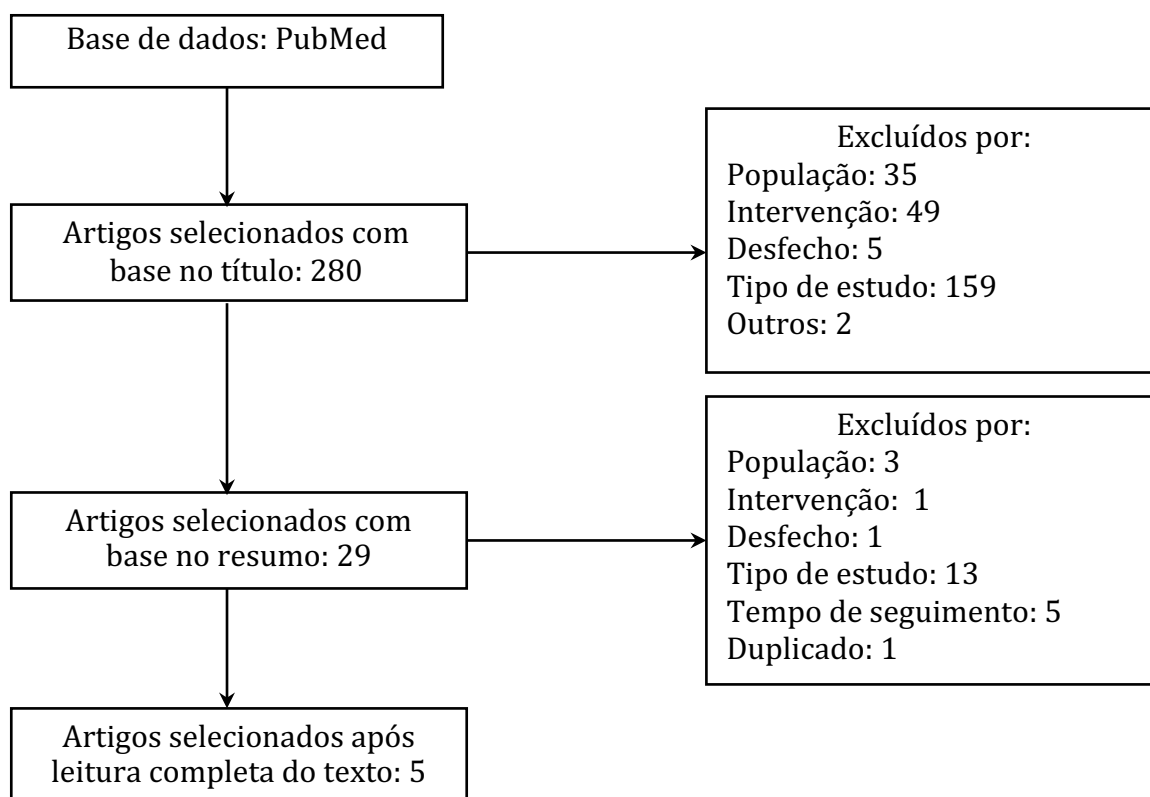
Os dados foram agrupados em metanálises de acordo com os desfechos de interesse com auxílio do programa RevMan 5.3. Foi aplicado o modelo de efeito randômico para uma estimativa mais conservadora e a magnitude do efeito foi expressa através do risco relativo e do intervalo de confiança.

3. RESULTADOS

3.1 População em geral

A estratégia de busca inicial com filtro para revisão sistemática identificou 54 referências que após exclusão de artigos considerados irrelevantes com base nos títulos e resumos, foi selecionada uma revisão(6) da Cochrane publicada em 2010, que serviu de base para identificação dos estudos originais. Em seguida, foi realizada nova busca utilizando um filtro para ensaios clínicos randomizados, filtrando para estudos mais recentes em relação àqueles presentes na revisão sistemática selecionada. Abaixo o fluxograma (figura 1) referente a busca de ensaios clínicos randomizados. Foram analisados um total de 14 ensaios clínicos randomizados.

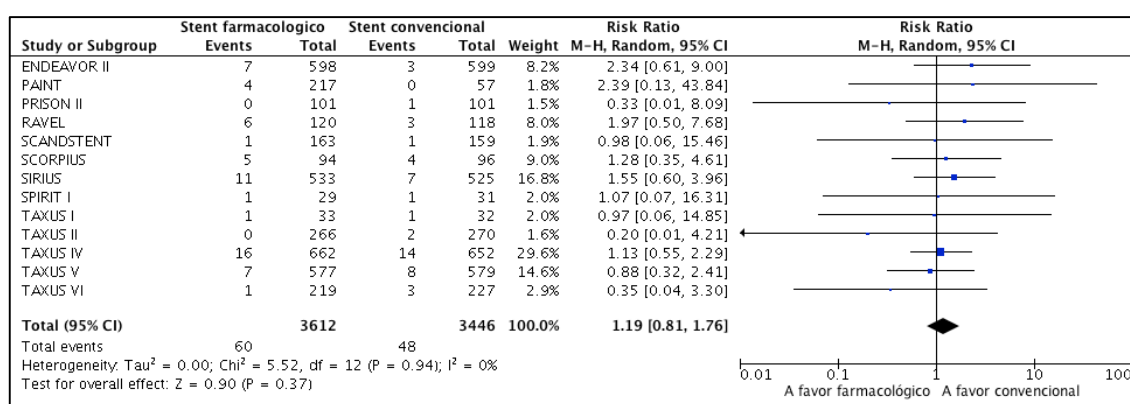
Figura 1 - Fluxograma do resultado da busca de ensaios clínicos randomizados para população em geral.



3.1.1. Mortalidade global.

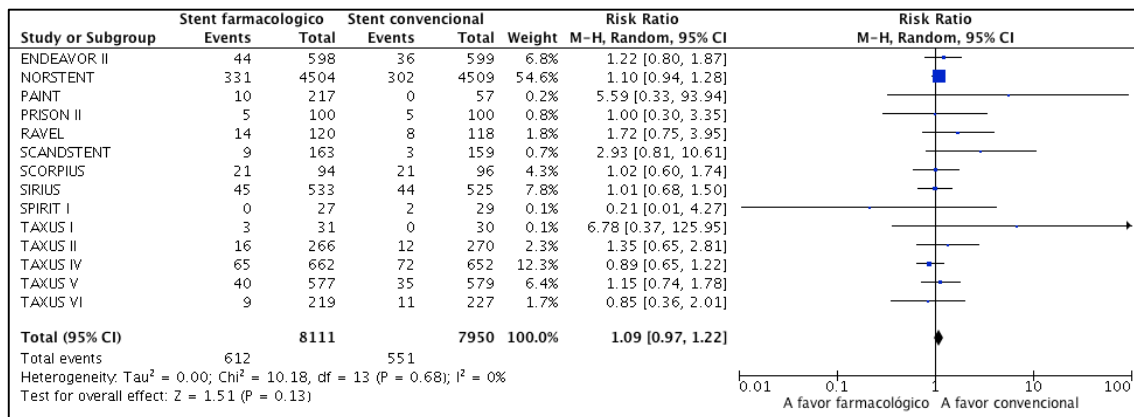
Treze ensaios clínicos randomizados multicêntricos, com um total de 7058 participantes, descreveram a mortalidade dos pacientes com até dois anos de seguimento. A metanálise (figura 2) não mostrou evidência de diferença nas taxas de mortalidade global entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 1,19, IC95% 0,81 a 1,76) e não houve heterogeneidade entre os estudos (I^2 0%).

Figura 2 - Mortalidade global precoce em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Quatorze ensaios clínicos randomizados com um total de 16061 participantes foram incluídos na metanálise da avaliação da mortalidade global tardia, com tempo de seguimento superior a 3 anos, sendo acrescentado em relação a avaliação da mortalidade global precoce o estudo NORSTENT(8). Não houve diferença nas taxas de mortalidade (figura 3) com o uso do *stent* farmacológico e convencional (risco relativo 1,09, IC95% 0,97 a 1,22). Não foi observada heterogeneidade no resultado (I^2 0%).

Figura 3. Mortalidade global tardia em pacientes com DAC, *stent* farmacológicos versus convencional.



Análise do risco de viés para desfecho mortalidade.

Foram analisados os 14 estudos para risco de viés e as informações estão nas **figuras 4 e 5**.

Figura 4 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de porcentagem envolvendo todos os estudos.

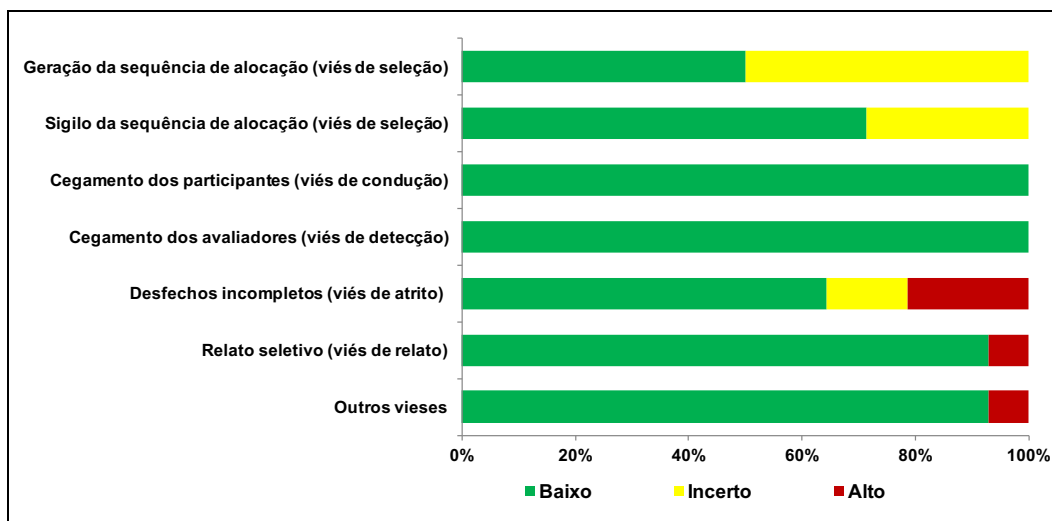


Figura 5 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ENDEAVOR II	?	+	+	+	+	+	+
NORSTENT	+	?	+	+	+	+	+
PAINT	?	+	+	+	+	+	+
PRISON II	?	+	+	+	+	+	+
RAVEL	+	+	+	+	+	+	+
SCANDSTENT	+	?	+	+	+	+	+
SCORPIUS	?	+	+	+	+	+	+
SIRIUS	+	+	+	+	?	+	+
SPIRIT I	?	+	+	+	+	+	+
TAXUS I	?	?	+	+	+	+	+
TAXUS II	?	?	+	+	+	+	+
TAXUS IV	+	+	+	+	+	+	+
TAXUS V	+	+	+	+	?	+	+
TAXUS VI	+	+	+	+	+	+	+

Os estudos ENDEAVOR II(9), PAINT(10), PRISION II(11), SCORPIUS(12), SPIRIT I(13) , TAXUS I(14) e TAXUS II(15) não forneceram informações sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Os estudos NORSTENT(8), SCANDSTENT(16), TAXUS I(14) e TAXUS II(15) não forneceram informações sobre o processo de ocultação da alocação.

Com relação ao viés de atrito, os estudos de PAINT(10), SCORPIUS(12) e SPIRIT I(13) possuem risco elevado, devido a perda superior a 10% de dados dos participantes no seguimento, e os estudos de SIRIUS(17) e TAXUS V(18) possuem risco incerto devido ao relato insuficiente das perdas. O estudo PAINT(10) possui risco elevado de viés de relato por descrever na publicação referente de 5 anos de seguimento somente mortalidade cardiovascular, porém o protocolo do estudo previa também a descrição da mortalidade global. Em relação a outros riscos de viés, no estudo PAINT(10) os participantes do grupo

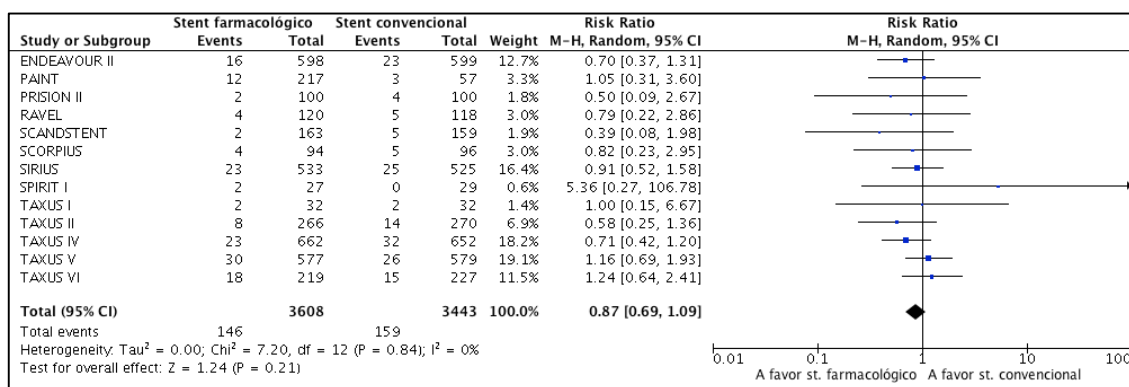
stent farmacológico foram medicados com clopidogrel por 12 meses enquanto que no grupo *stent* convencional por apenas 1 mês.

3.1.2. Infarto agudo do miocárdio

Os estudos descreveram as taxas de infarto de forma variada, alguns discriminando entre infarto com e sem supra do segmento ST, outros entre infarto relacionado ou não ao procedimento. Optou-se por descrever as taxas globais de infarto agudo do miocárdio (IAM) e posteriormente as taxas de IAMCSST e IAMSSST.

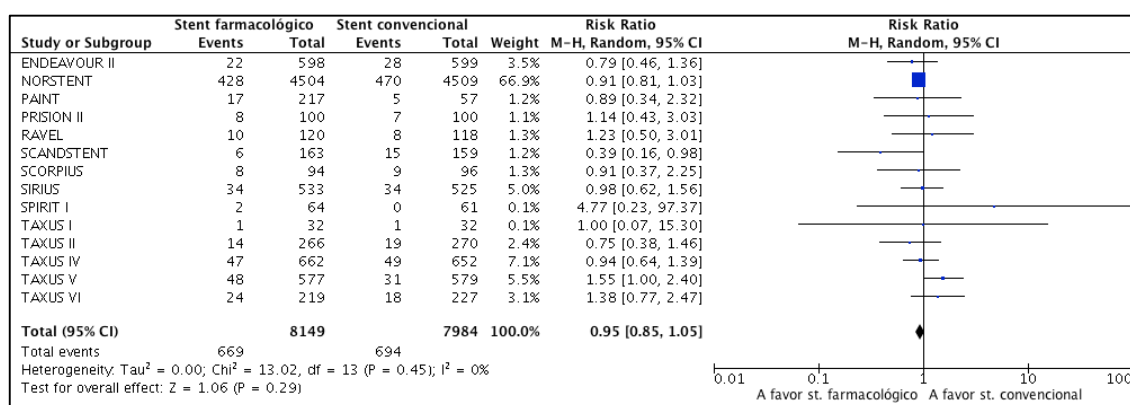
Treze ensaios clínicos, todos multicêntricos, com total de 7051 participantes, descreveram as taxas de IAM precoce e não foi identificada diferença significativa nas taxas (figura 6) entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,87, IC95% 0,69 a 1,09), sem heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 6 - IAM precoce em pacientes portadores de DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Quatorze ensaios clínicos randomizados multicêntricos, com total de 16133 participantes descreveram as taxas de IAM tardio e também não houve diferença significativa nas taxas (figura 7) entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,95, IC95% 0,85 a 1,05), sem heterogeneidade (I^2 0%).

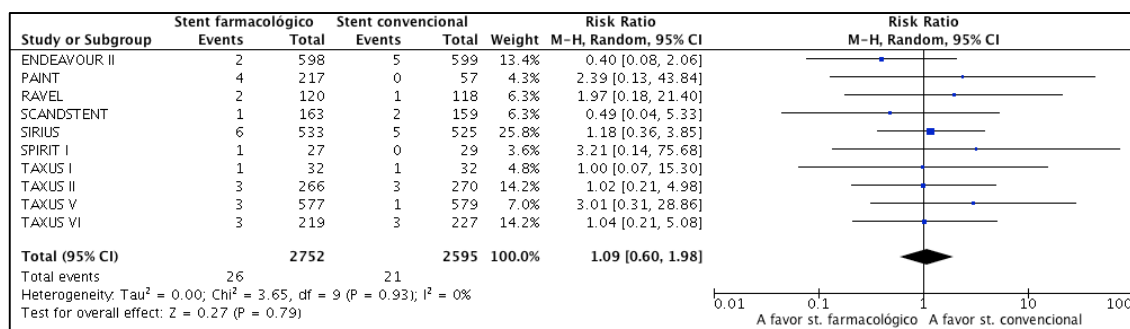
Figura 7 - IAM tardio em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



3.1.3. Infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST

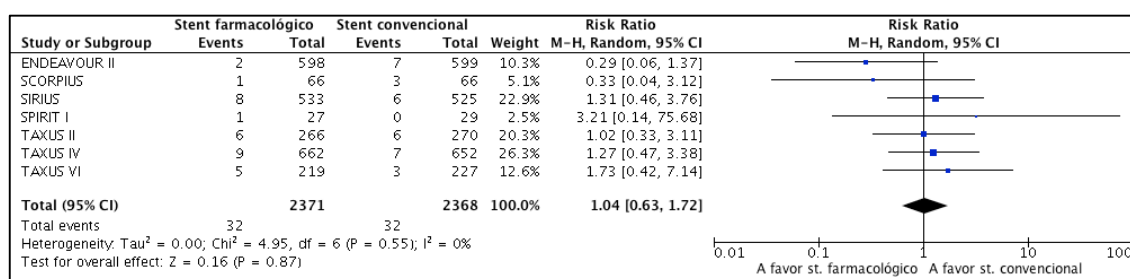
Dez ensaios clínicos randomizados multicêntricos, com 5347 participantes, descreveram as taxas de IAMCSST precoce e a metanálise (figura 8) não identificou evidência de diferença nas taxas com uso dos *stents* farmacológico ou convencional (risco relativo 1,09, IC95% 0,60 a 1,98). Não foi identificada heterogeneidade entre os estudos (I^2 0%)

Figura 8 – IAMCSST precoce em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Na avaliação IAMCSST tardio 7 ensaios clínicos randomizados foram utilizados, com total de 4739 participantes. Não foi identificada evidência de diferença nas taxas (figura 9) entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 1,04, IC95% 0,63 a 1,72). Não houve heterogeneidade (I^2 0%).

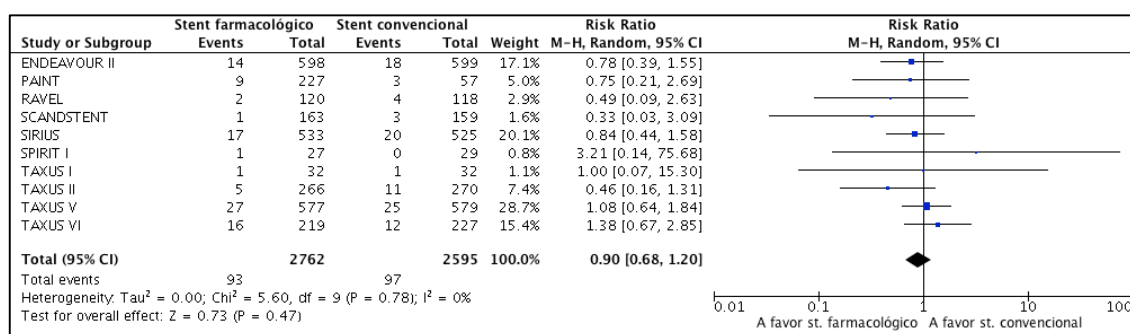
Figura 9 – IAMCSST tardio em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



3.1.4. Infarto agudo do miocárdio sem supra do segmento ST

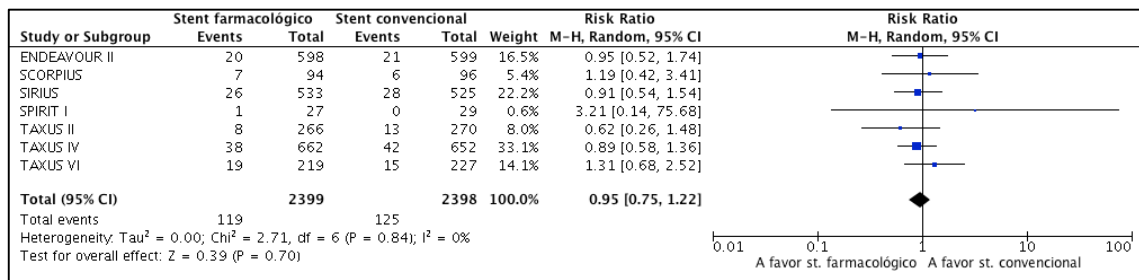
Dez ensaios clínicos randomizados multicêntricos, com um total de 5357 participantes, descreveram as taxas de IAMSSST com até 2 anos de seguimento. A metanálise (figura 10) não identificou diferença significativa entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,90, IC95% 0,68 a 1,20). Não foi identificado heterogeneidade entre os estudos (I^2 0%).

Figura 10 – IAMSSST precoce em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Na avaliação das taxas de IAMSSST tardio, foram selecionados 7 ensaios clínicos randomizados, com 4797 participantes. Não houve diferença significativa entre as taxas de IAMSSST (figura 11) entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,95, IC95% 0,75 a 1,22), sem heterogeneidade entre os estudos (I^2 0%).

Figura 11 – IAMSSST tardio em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Avaliação risco de viés para o desfecho infarto agudo do miocárdio.

As informações sobre o risco de viés estão nas figuras 12 e 13.

Figura 12 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de porcentagem envolvendo todos os estudos.

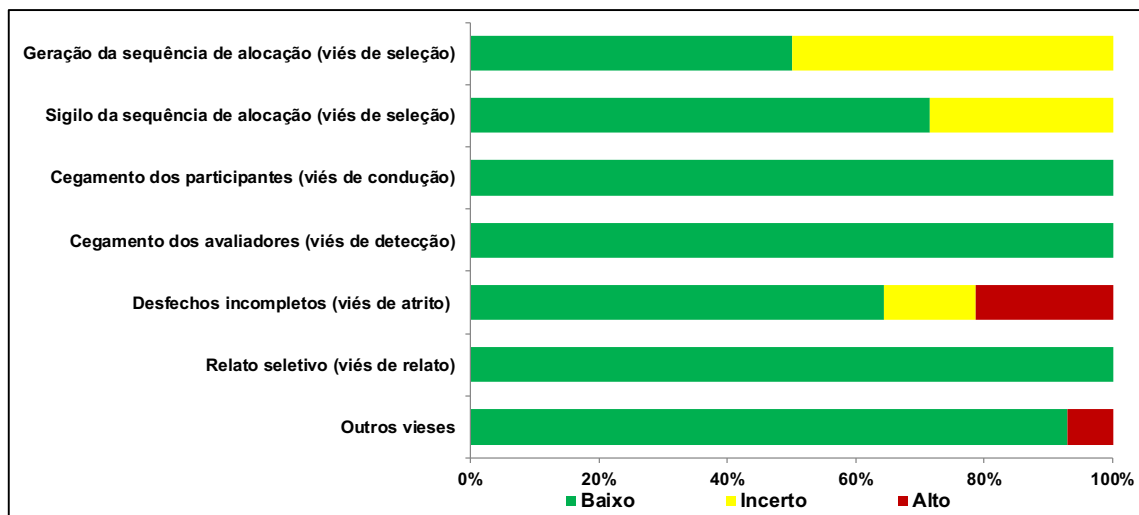


Figura 13 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ENDEAVOUR II	?	+	+	+	+	+	+
NORSTENT	+	?	+	+	+	+	+
PAINT	?	+	+	+	+	+	+
PRISION II	?	+	+	+	+	+	+
RAVEL	+	+	+	+	+	+	+
SCANDSTENT	+	?	+	+	+	+	+
SCORPIUS	?	+	+	+	+	+	+
SIRIUS	+	+	+	+	?	+	+
SPIRIT I	?	+	+	+	+	+	+
TAXUS I	?	?	+	+	+	+	+
TAXUS II	?	?	+	+	+	+	+
TAXUS IV	+	+	+	+	+	+	+
TAXUS V	+	+	+	+	?	+	+
TAXUS VI	+	+	+	+	+	+	+

Os estudos ENDEAVOR II(9), PAINT(10), PRISION II(11), SCORPIUS(12), SPIRIT I(13) , TAXUS I(14) e TAXUS II(15) não forneceram informações sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Os estudos NORSTENT(8), SCANDSTENT(16)(14), TAXUS I(14) e TAXUS II(15) não forneceram informações sobre o processo de ocultação da alocação.

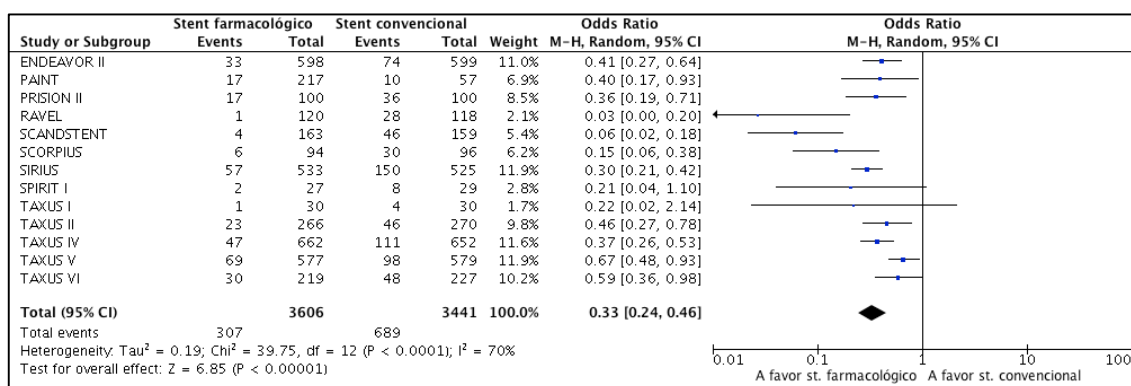
Com relação ao viés de atrito, os estudos de PAINT(10), SCORPIUS(12) e SPIRIT I(13) possuem risco elevado, devido a perda superior a 10% de dados dos participantes no seguimento, e os estudos de SIRIUS(17) e TAXUS V(18) possuem risco incerto devido ao relato insuficiente das perdas. Em relação a outros riscos de viés, no estudo PAINT(10) os participantes do grupo *stent* farmacológico foram medicados com clopidogrel por 12 meses enquanto que no grupo *stent* convencional por apenas 1 mês.

3.1.5. Revascularização miocárdica

Os ensaios clínicos descreveram de forma variada o desfecho de revascularização. Alguns discriminaram entre intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) já outros os descreveram como desfecho único. A avaliação deste desfecho ficou prejudicada, pois apenas o estudo NORSTENT(8) não realizou coronariografia de rotina no seguimento dos seus participantes.

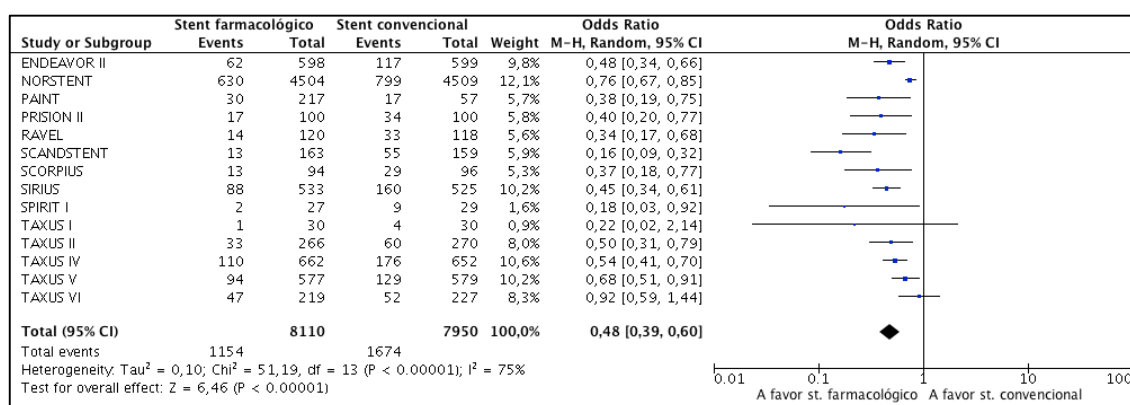
Treze ensaios clínicos randomizados multicêntricos com 7047 participantes descreveram as taxas de revascularização miocárdica precoce e a metanálise (figura 14) mostrou diferença significativa entre os *stents* farmacológicos e convencional (risco relativo 0,33, IC95% 0,24 a 0,46), com heterogeneidade importante (I^2 70%).

Figura 14 - Revascularização miocárdica precoce em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Na avaliação com mais de 3 anos de seguimento, o estudo NORSTENT al(8) demonstrou diferença significativa na taxa de revascularização entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,76, IC95% 0,69 a 0,85). A metanálise (figura 15) envolvendo os 14 ensaios clínicos, com total de 16060 participantes, também mostrou diferença significativa entre as taxas de revascularização miocárdica dos *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,48, IC95% 0,39 a 0,60), também com heterogeneidade importante (I^2 75%).

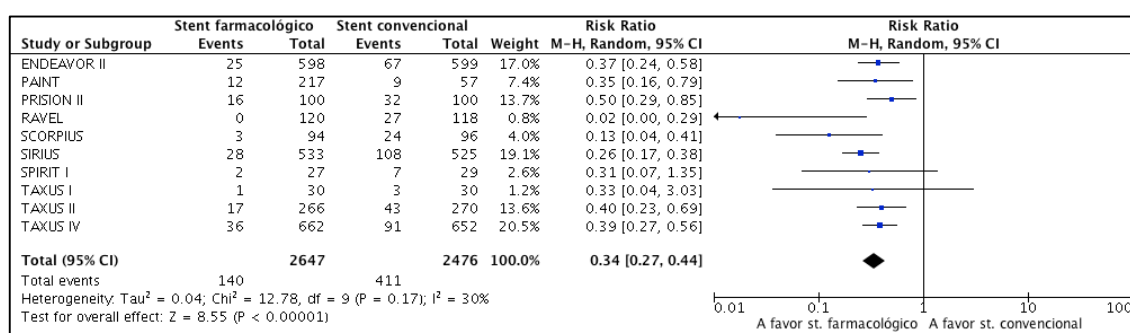
Figura 15 - Revascularização miocárdica tardia em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



3.1.6. Intervenção coronária percutânea

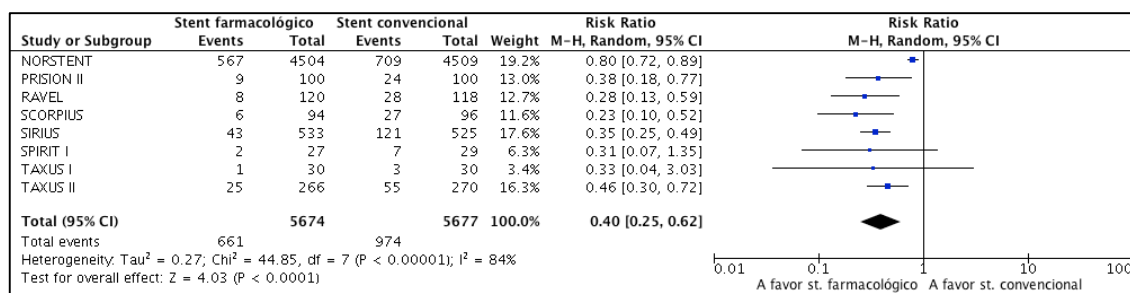
Nove estudos, com 5123 participantes, descreveram as taxas de ICP precoce e em todos esses estudos os participantes realizaram angiografia de rotina no seguimento, o que compromete a avaliação deste desfecho de acordo com o protocolo deste estudo. A metanálise (figura 16) mostrou diferença significativa das taxas de ICP entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,34, IC95% 0,27 a 0,44), com baixa heterogeneidade (I^2 30%).

Figura 16- Intervenção coronária percutânea precoce em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Na avaliação tardia, apenas o estudo NORSTENT(8), com 9013 participantes, não realizou angiografia de rotina, e houve diferença significativa nas taxas de ICP entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,76, IC95% 0,69 a 0,85). A metanálise (figura 17) envolvendo este e os outros 7 estudos, com 11351 participantes, também mostrou diferença significativa nas taxas entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,40, IC95% 0,25 a 0,62), com heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2 84%).

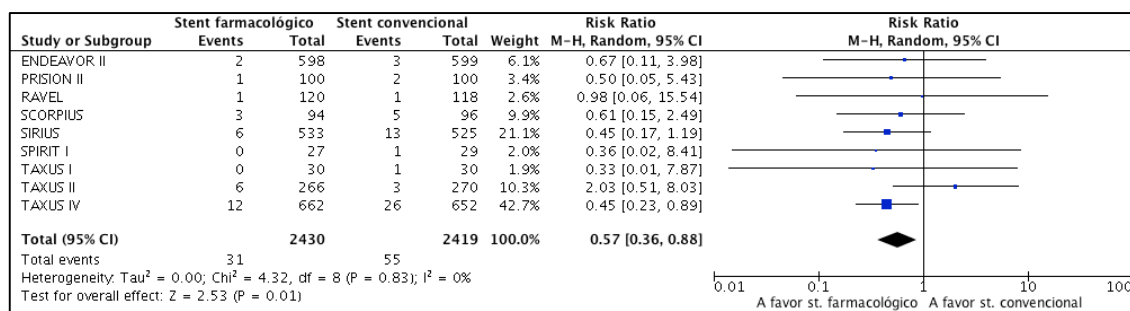
Figura 17 – Intervenção coronária percutânea tardia em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



3.1.7. Cirurgia de revascularização miocárdica

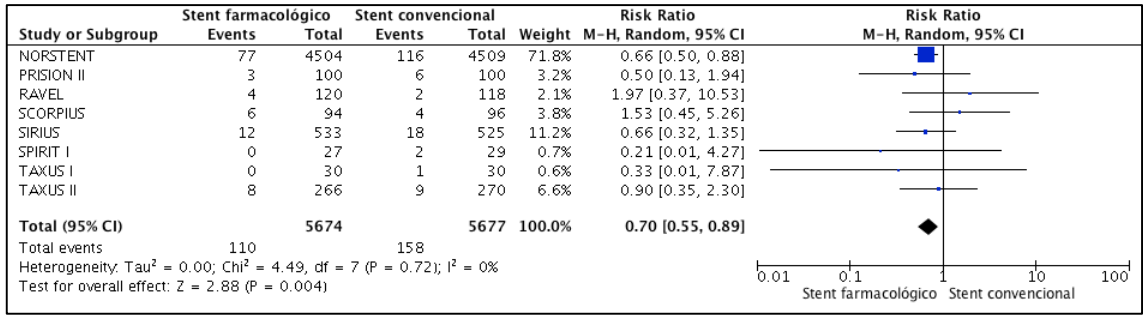
Nove ensaios clínicos randomizados multicêntricos com 4849 participantes descreveram as taxas de CRVM precoce e a metanálise (figura 18) demonstrou diferença significativa nas taxas os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,57, IC95% 0,36 a 0,88), sem heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 18 – Cirurgia de revascularização miocárdica precoce em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Na avaliação do desfecho com mais de 3 anos de seguimento, o estudo NORSTENT(8) mostrou diferença nas taxas entre *stent* farmacológico e convencional (risco relativo 0,66, IC95% 0,50 e 0,88). Na metanálise (figura 19) envolvendo os oito ensaios clínicos randomizados a houve também diferença significativa nas taxas de CRM entre *stent* farmacológico e convencional (risco relativo 0,70, IC95 0,55 a 0,89), sem heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 19 – Cirurgia de revascularização miocárdica tardia em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Análise risco de viés para o desfecho revascularização miocárdica.

As figuras 20 e 21 descrevem as informações referentes ao risco de viés.

Figura 20 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.

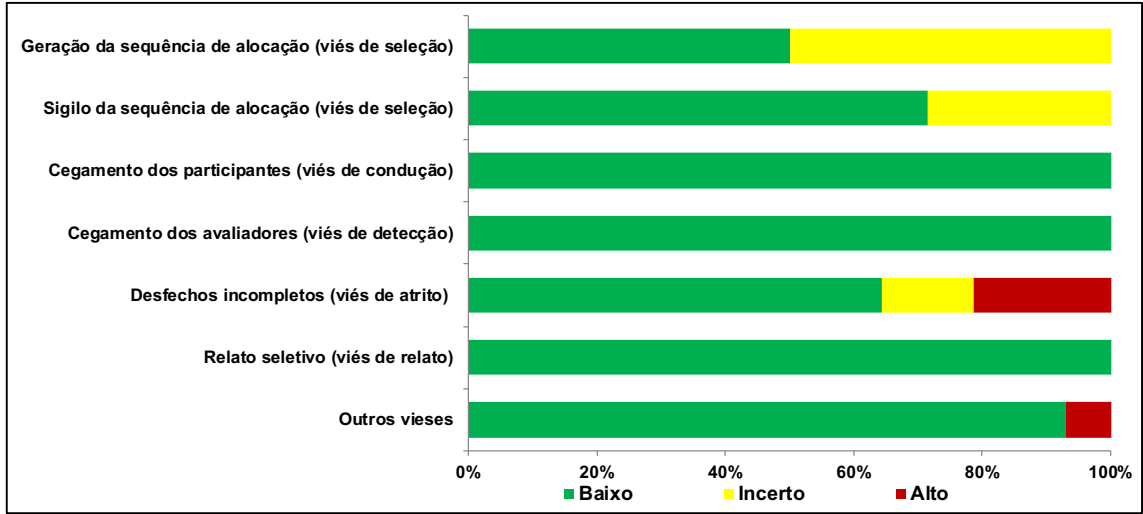


Figura 21 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ENDEAVOR II	?	+	+	+	+	+	+
NORSTENT	+	?	+	+	+	+	+
PAINT	?	+	+	+	+	+	+
PRISION II	?	+	+	+	+	+	+
RAVEL	+	+	+	+	+	+	+
SCANDSTENT	+	?	+	+	+	+	+
SCORPIUS	?	+	+	+	?	+	+
SIRIUS	+	+	+	+	?	+	+
SPIRIT I	?	+	+	+	+	+	+
TAXUS I	?	?	+	+	+	+	+
TAXUS II	?	?	+	+	+	+	+
TAXUS IV	+	+	+	+	+	+	+
TAXUS V	+	+	+	+	?	+	+
TAXUS VI	+	+	+	+	+	+	+

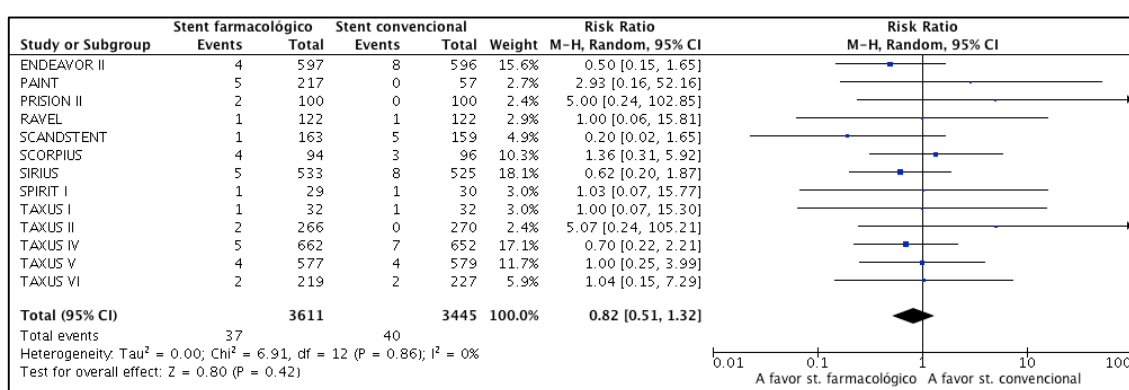
Os estudos ENDEAVOR II(9) , PAINT(10), PRISION II(11), SCORPIUS(12), SPIRIT I(13) , TAXUS I(14) e TAXUS II(15) não forneceram informações sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Os estudos NORSTENT(8), SCANDSTENT(16), TAXUS I(14) e TAXUS II(15) não forneceram informações sobre o processo de ocultação da alocação. O estudo PAINT(10) possui elevado risco de viés de performance pois a análise da coronariografia realizada no seguimento dos pacientes foi aberta, tornando o desfecho susceptível de viés pela ausência de cegamento. Quanto ao viés de atrito, os estudos PAINT(10) e SPIRIT I(13) possuem risco elevado, devido a perda superior a 10% de dados dos participantes no seguimento, e os estudos de SIRIUS(17) e TAXUS V(18) possuem risco incerto devido ao relato insuficiente das perdas. Em relação a outros riscos de viés, no estudo PAINT(10)

os participantes do grupo *stent* farmacológico fizeram uso do clopidogrel por 12 meses enquanto que no grupo *stent* convencional por apenas 1 mês.

3.1.8. Trombose intra-*stent*

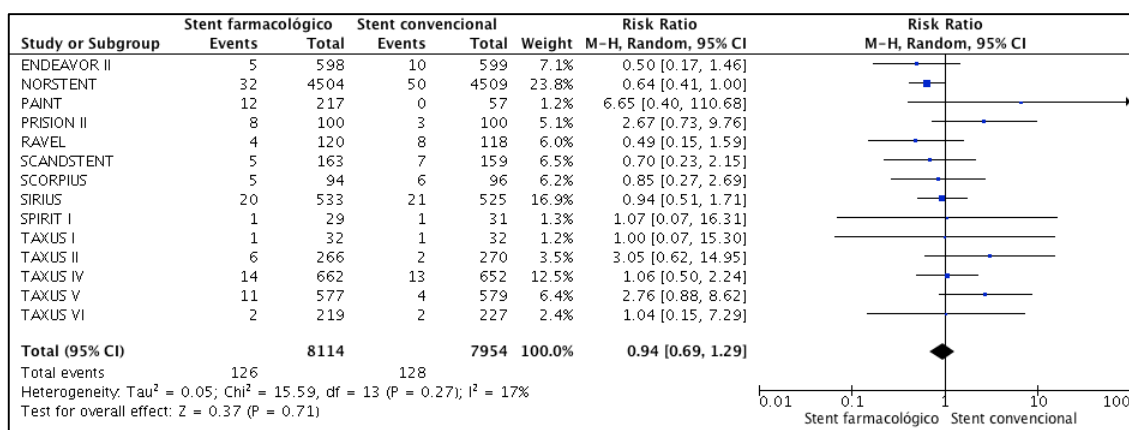
Na avaliação da trombose de *stent* precoce, foram utilizados 13 ensaios clínicos com total de 7056 participantes e a metanálise (figura 22) não revelou diferença nas taxas entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,82, IC95% 0,51 a 1,32). Não foi identificada heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 22 - Trombose intra-*stent* precoce em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Treze estudos com 16058 participantes descreveram as taxas de trombose intra-*stent* tardia e a metanálise (figura 23) não identificou diferença significativa nas taxas entre *stents* farmacológico e convencional (RR 0,94, IC95% 0,69 a 1,29). Não foi observada heterogeneidade importante (I^2 17%).

Figura 23 - Trombose intra-*stent* tardia em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.



Análise risco de viés para desfecho trombose de stent.

As figuras 24 e 25 descrevem as informações quanto ao risco de viés dos estudos.

Figura 24 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.

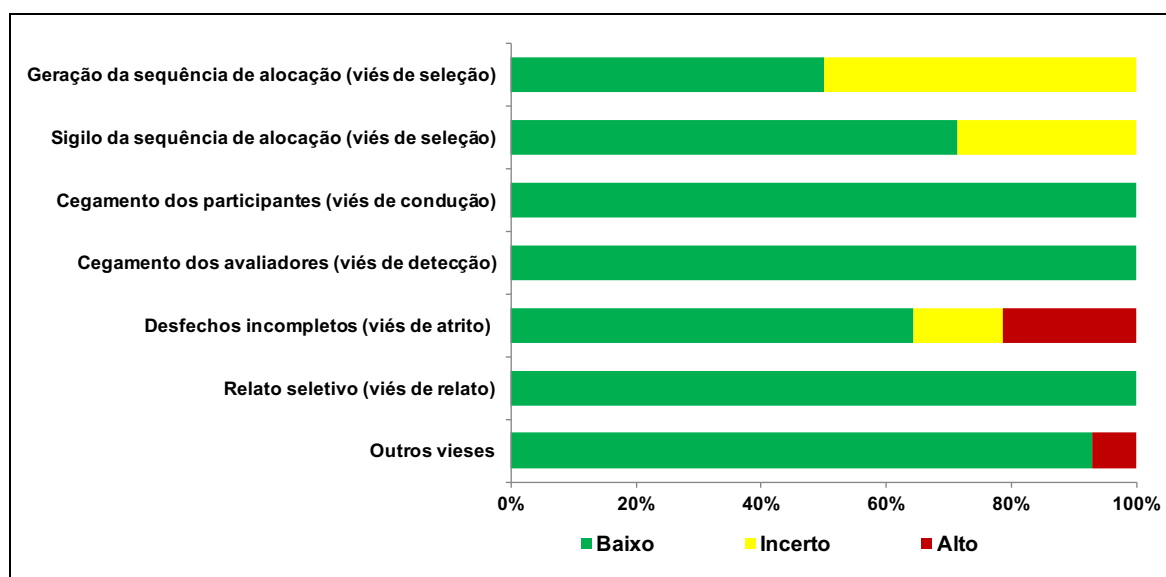


Figura 25 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.

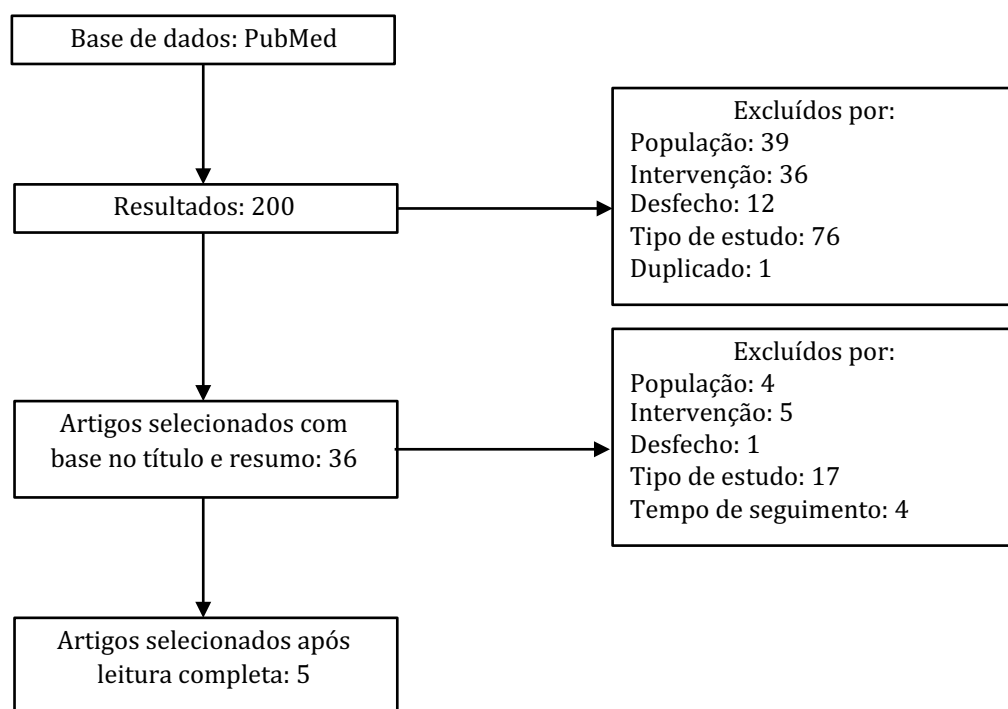
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ENDEAVOR II	?	+	+	+	+	+	+
NORSTENT	+	?	+	+	+	+	+
PAINT	?	+	+	+	-	+	-
PRISION II	?	+	+	+	+	+	+
RAVEL	+	+	+	+	+	+	+
SCANDSTENT	+	?	+	+	+	+	+
SCORPIUS	?	+	+	+	?	+	+
SIRIUS	+	+	+	+	?	+	+
SPIRIT I	?	+	+	+	-	+	+
TAXUS I	?	?	+	+	+	+	+
TAXUS II	?	?	+	+	+	+	+
TAXUS IV	+	+	+	+	+	+	+
TAXUS V	+	+	+	+	?	+	+
TAXUS VI	+	+	+	+	+	+	+

Os estudos ENDEAVOR II(9) , PAINT(10), PRISION II(11), SCORPIUS(12), SPIRIT I(13) , TAXUS I(14) e TAXUS II(15) não forneceram informações sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Os estudos NORSTENT(8), SCANDSTENT(16), TAXUS I(12) e TAXUS II(13) não forneceram informações sobre o processo de ocultação da alocação. Quanto ao viés de atrito, os estudos PAINT(10) e SPIRIT I(13) possuem risco elevado pela perda superior a 10% de dados dos participantes no seguimento, e os estudos SCORPIUS(12), SIRIUS(17) e TAXUS V(19) possuem risco incerto devido a relato insuficiente sobre as perdas e exclusões. Em relação a outros riscos de viés, o estudo PAINT(10) possui alto risco devido a uma co-intervenção que foi o uso prolongado do clopidogrel no grupo *stent* farmacológico em relação ao grupo *stent* convencional.

3.2. Pacientes portadores de diabetes

A estratégia inicial de busca com filtro para revisão sistemática não identificou uma revisão sistemática, apenas metanálises. Consequentemente optou-se por realizar a busca com filtro para ensaios clínicos randomizados e foram identificadas 198 referências que, após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 5 ensaios clínicos. O fluxograma abaixo (figura 26) descreve o resultado da busca para ensaios clínicos.

Figura 26 - Fluxograma de busca de ensaios clínicos randomizados em pacientes diabéticos.



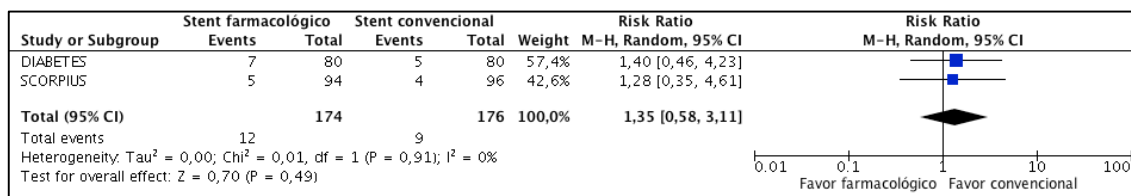
O estudo DESSERT(20) foi excluído da metanálise pois não se localizou a publicação referente aos resultados do seguimento a longo prazo.

3.2.1. Mortalidade global

Dois ensaios clínicos descreveram a mortalidade global com até 2 anos de seguimento nos pacientes com diabetes, com total de 350 participantes, e a

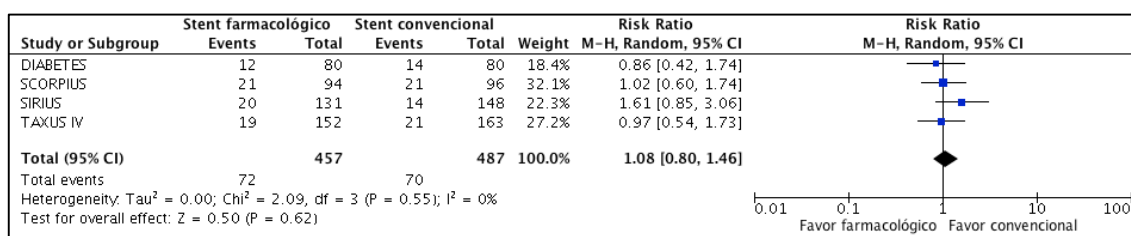
metanálise (figura 27) não mostrou diferença significativa nas taxas entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo de 1,35, IC95 0,58 a 3,11). Não foi observada heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 27 - Mortalidade global precoce em pacientes diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.



Com tempo de seguimento acima de 3 anos, além dos 2 estudos acima, foram incluídos outros 2 ensaios clínicos que relataram as taxas de mortalidade na subpopulação de diabéticos, previamente descritos nos métodos dos respectivos estudos, totalizando 944 participantes. Não houve diferença significativa (figura 28) nas taxas entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo de 1,08, IC95 0,80 a 1,46), sem heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 28 - Mortalidade global tardia em pacientes diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.



Análise risco de viés para o desfecho mortalidade global.

As informações quanto ao risco de viés foram descritas nas figuras 29 e 30.

Figura 29 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de porcentagem envolvendo todos os estudos.

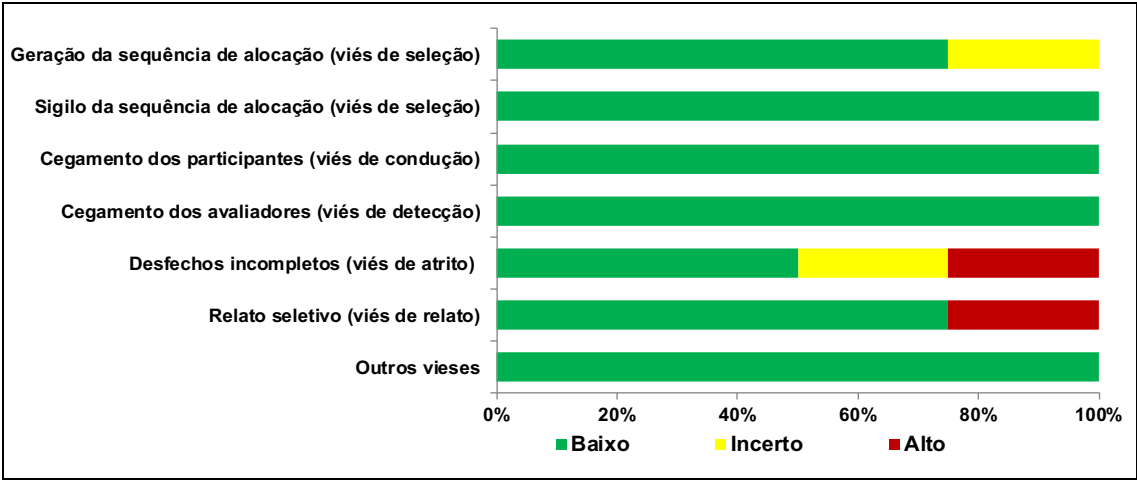
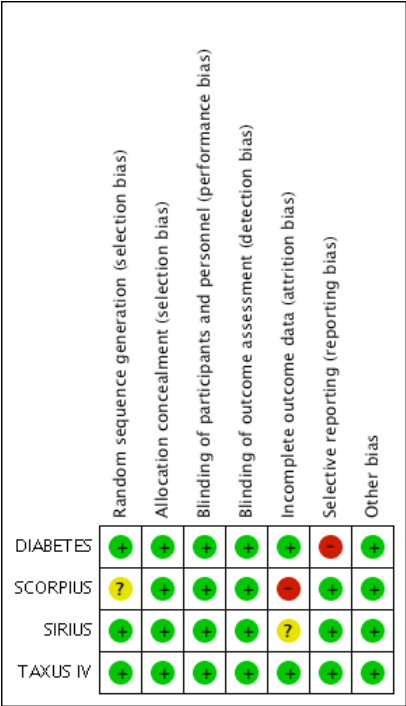


Figura 30 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.

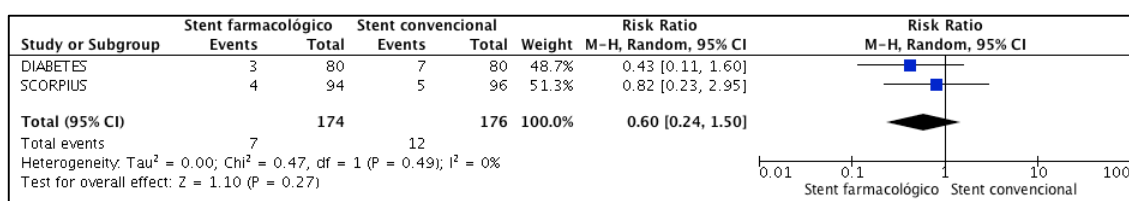


Na avaliação do viés de seleção, o estudo SCORPIUS(12) não forneceu informação suficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória. Quanto ao viés de atrito, o estudo SIRIUS(17) possui risco incerto devido a relato insuficiente sobre as perdas e exclusões e o estudo SCORPIUS(12) possui risco elevado pela perda superior a 10% de dados de participantes em seu seguimento. O estudo DIABETES(21) descreve mortalidade global com 2 anos de seguimento e apenas mortalidade cardiovascular no seguimento de 5 anos.

3.2.2. Infarto agudo do miocárdio

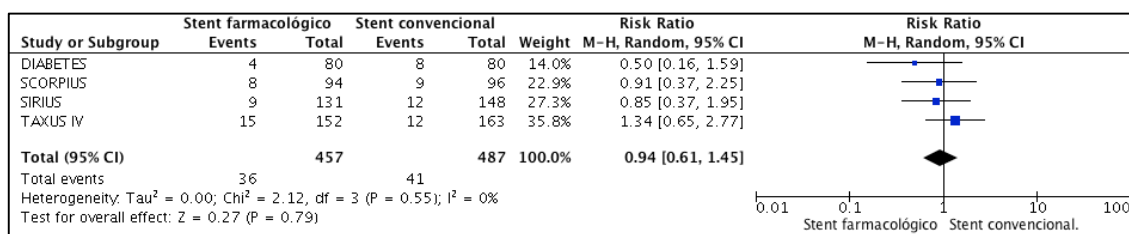
Dois ensaios clínicos randomizados descreveram as taxas de IAM precoce, com total de 350 participantes e não foi identificada diferença significativa (figura 31) nas taxas entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo de 0,60, IC95 0,24 a 1,50), sem heterogeneidade ($I^2 = 0\%$).

Figura 31 - IAM precoce em pacientes diabéticos, *stent* farmacológico vs convencional.



Na avaliação de IAM tardio foram analisados 4 ensaios clínicos com 944 participantes, e também não houve diferença significativa (figura 32) nas taxas entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo de 0,94, IC95% 0,61 a 1,45). Ausência de heterogeneidade ($I^2 = 0\%$).

Figura 32 - IAM tardio em pacientes diabéticos, *stent* farmacológico vs convencional.



Análise risco de viés para o desfecho infarto agudo do miocárdio.

As informações quanto ao risco de viés foram descritas nas figuras 33 e 34.

Figura 33 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.

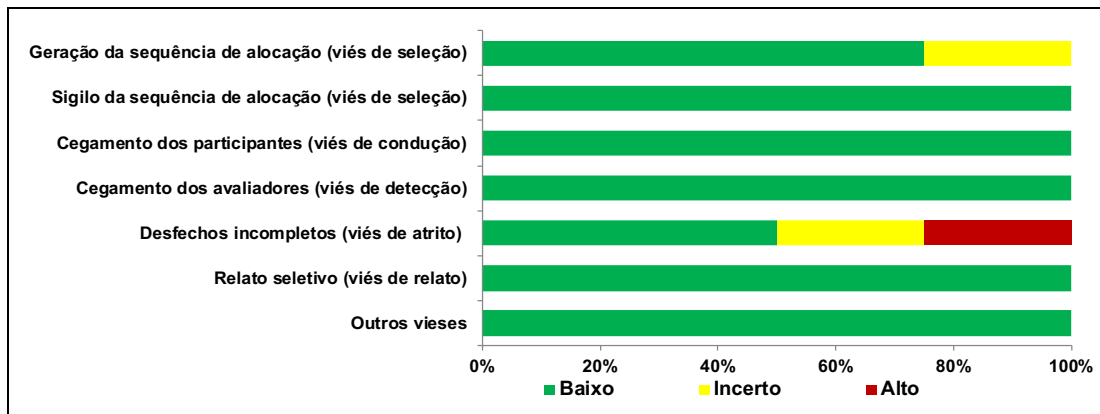


Figura 34 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
DIABETES	+	+	+	+	+	+	+
SCORPIUS	?	+	+	+	-	+	+
SIRIUS	+	+	+	+	?	+	+
TAXUS IV	+	+	+	+	+	+	+

O estudo SCORPIUS(12) não descreve o processo de geração da sequência aleatória. No estudo SCORPIUS(12) a proporção de dados perdidos pôde ter gerado viés no tamanho do efeito observado e no estudo SIRIUS(17) houve relato insuficiente sobre as perdas e exclusões.

3.2.3. Revascularização miocárdica

As taxas de intervenção coronária percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica foram agrupadas como desfecho único. Todos os participantes dos ensaios clínicos foram submetidos a angiografia de rotina, comprometendo a avaliação deste desfecho de acordo com os critérios descritos nos métodos deste trabalho. Não houve diferença significativa (figura 35) nas taxas de revascularização miocárdica com até 2 anos de seguimento (risco relativo 0,59, IC95 0,28 a 1,25) com heterogeneidade significativa (I^2 80%). Com mais de 3 anos de seguimento (figura 36) houve diferença significativa (risco relativo 0,52, IC95 0,42 a 0,65) entre *stents* farmacológico e convencional, sem heterogeneidade importante (I^2 23%).

Figura 35 - Revascularização miocárdica precoce em diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.

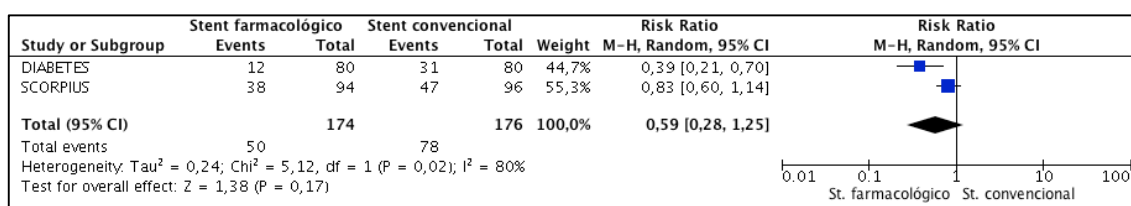
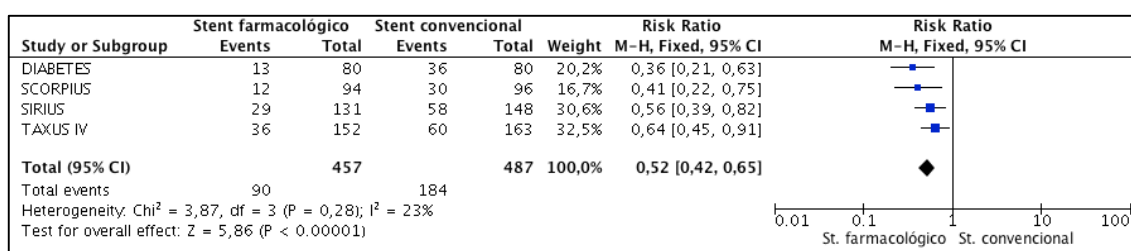


Figura 36 - Revascularização miocárdica tardia em diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.



Análise do risco de viés para o desfecho revascularização miocárdica.

As informações quanto ao risco de viés foram descritas nas figuras 37 e 38.

Figura 37 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.

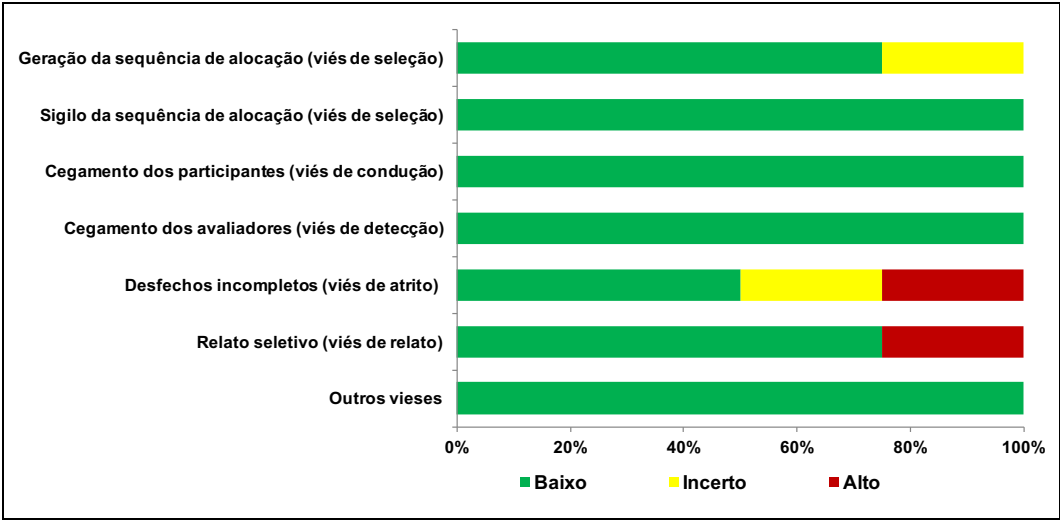
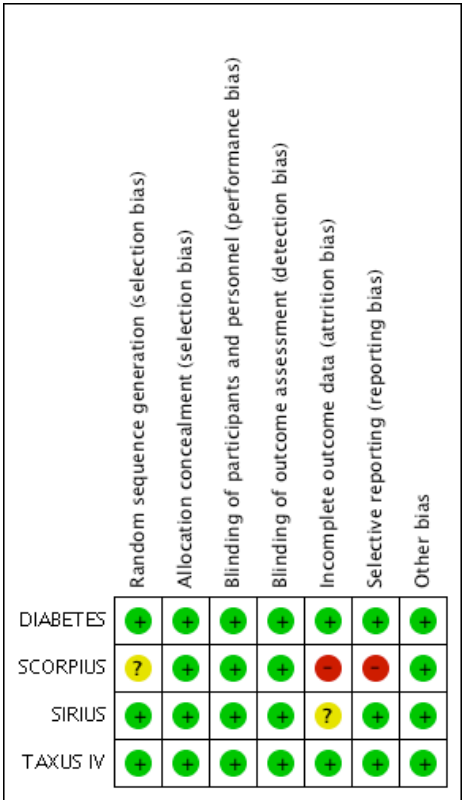


Figura 38 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.



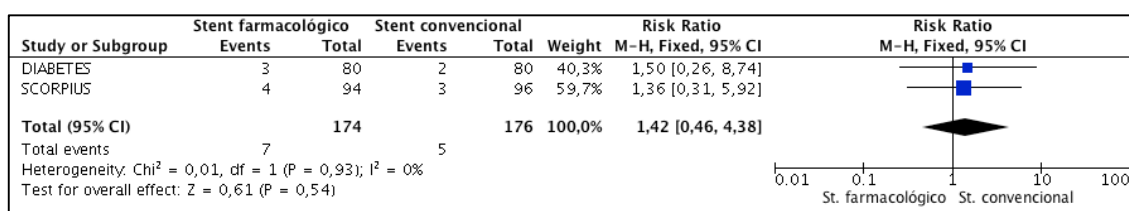
O estudo SCORPIUS(12) não informou sobre o processo de geração da sequência aleatória. Na avaliação do viés de atrito, o estudo SIRIUS(17) possui risco incerto por não informar de forma adequada as perdas e exclusões e o estudo SCORPIUS (12) risco elevado, pela perda superior a 10% de dados de

seguimento dos participantes. O estudo SCORPIUS(12) possui risco elevado de viés de relato pois foram publicados com 2 anos de seguimento as taxas de qualquer revascularização miocárdica e na publicação com 5 anos de seguimento apenas a revascularização na lesão coronariana previamente abordada.

3.2.4. Trombose intra-stent

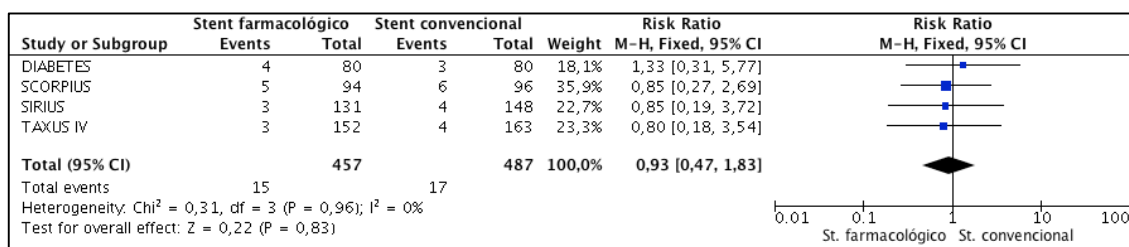
Dois ensaios clínicos randomizados descreveram as taxas de trombose intra-stent com até 2 anos de seguimento, com 350 participantes e não houve diferença (figura 39) entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 1,42, IC95 0,46 a 4,38). Não houve heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 39 – Trombose intra-stent precoce em diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.



Após 3 anos de seguimento também não houve diferença (figura 40) nas taxas de trombose intra-stent entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,93, IC95 0,47 a 1,83), sem heterogeneidade (I^2 0%). Foram avaliados 4 ensaios clínicos com 944 participantes.

Figura 40 - Trombose de intra-stent tardia em diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional



Análise risco de viés para os desfechos infarto agudo do miocárdio e trombose intra-stent.

As figuras 41 e 42 descrevem as informações quanto ao risco de viés dos estudos.

Figura 41 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.

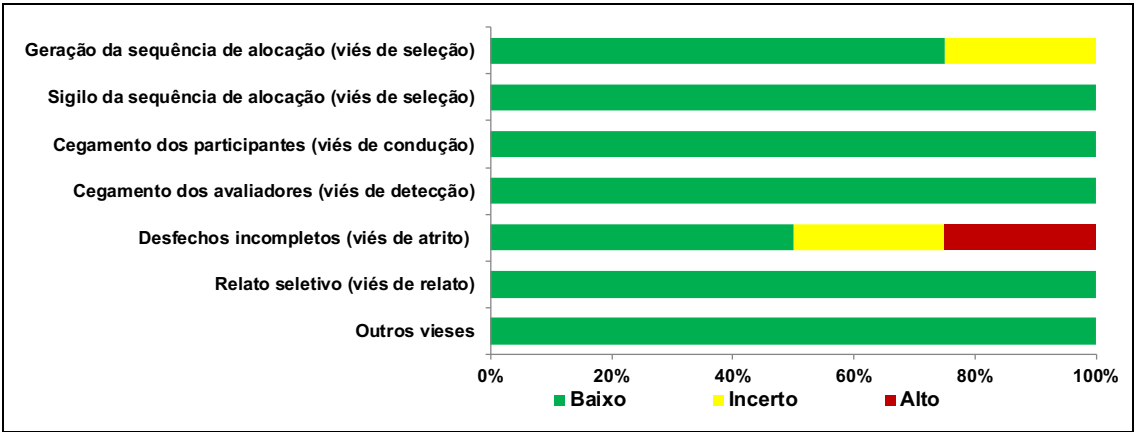
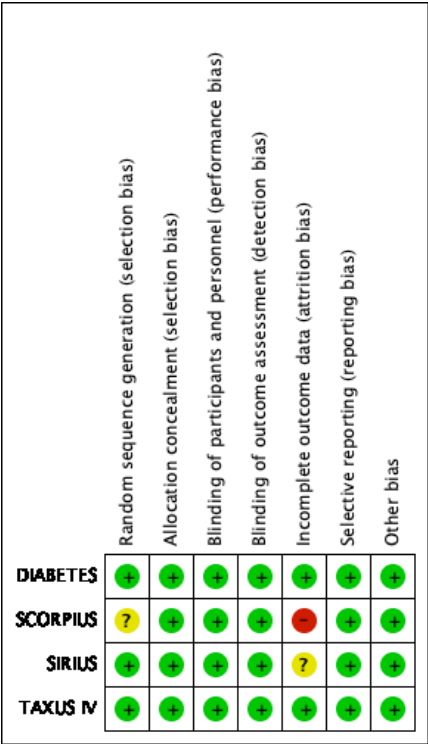


Figura 42 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.



O estudo SCORPIUS(12) não forneceu informações sobre o processo de geração da sequência aleatória. Quanto ao viés de atrito, o estudo SIRIUS(17) possui risco incerto devido a relato insuficiente sobre as perdas e exclusões e o SCORPIUS(12) possui risco elevado pois a proporção de dados perdidos pôde ter influenciado na estimativa do efeito encontrado.

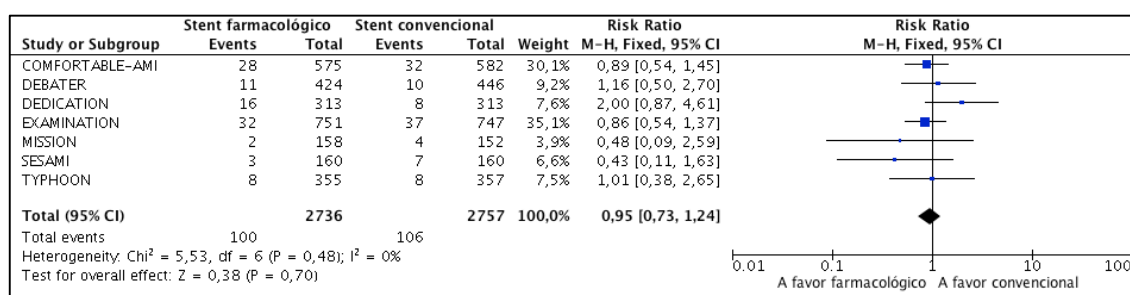
3.3. Pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra ST (IAMCSST).

A busca inicial com filtro para revisão sistemática identificou 35 referências e foi selecionado o estudo de Feinberg et al(22), publicado no segundo semestre de 2017 na Cochrane. Já a busca na base de dados com filtro para ensaios clínicos randomizados não identificou referência mais recente. Foram selecionados desta revisão sistemática os 7 estudos que acompanharam os participantes por pelo menos 3 anos, critério pré-especificado nos métodos deste estudo.

3.3.1. Mortalidade global

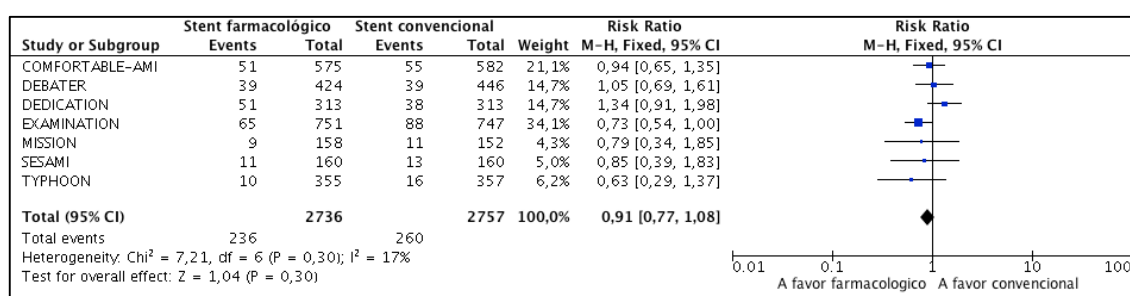
Na avaliação da mortalidade global com até 2 anos de seguimento foram incluídos sete ensaios clínicos com 5493 participantes. O estudo PASSION(23), apesar de ter publicado dados com até 5 anos de seguimento, não foi incluído na avaliação deste desfecho pois com 2 anos de seguimento descreveu mortalidade global e com 5 anos apenas mortalidade cardíaca e sua exclusão não interferiu nos resultados. Não foi identificada diferença significativa (figura 43) na mortalidade entre os *stents* convencional e farmacológico (risco relativo de 0,95, IC95 0,73 a 1,24), sem heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 43 - Mortalidade global precoce em pacientes com IAMCSST, *stent* farmacológico versus convencional.



Os mesmos ensaios clínicos descreveram as taxas de mortalidade global tardia (figura 44) e também não houve diferença significativa entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,91, IC95 0,77 a 1,08). Ausência de heterogeneidade importante (I² 17%)

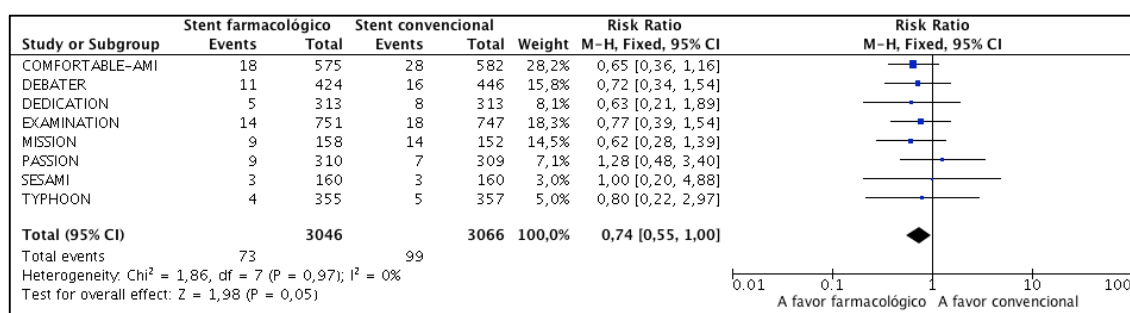
Figura 44 - Mortalidade global tardia em pacientes com IAMCSST, *stent* farmacológico versus convencional.



3.3.2. Infarto agudo do miocárdio

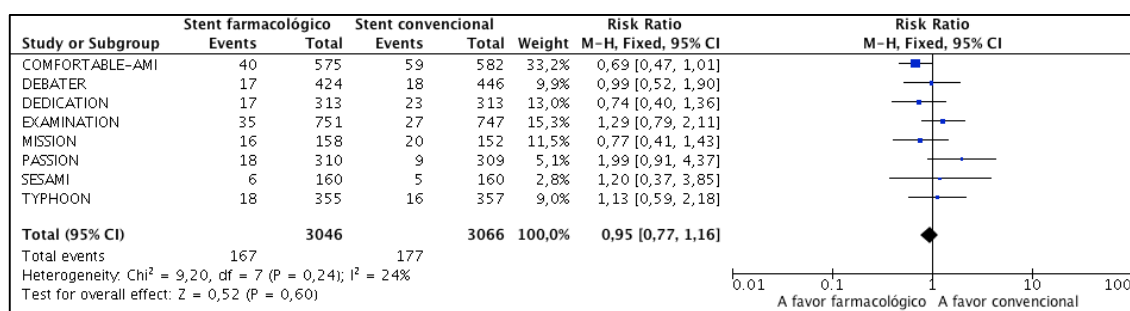
Nem todos os estudos descreveram de forma separada as taxas de IAMCSST e IAMSSST, sendo assim optou-se por descrever como desfecho único. Foram utilizados oito ensaios clínicos com total 6112 participantes e não houve diferença significativa (figura 45) nas taxas entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,74, IC95 0,55 a 1,0), sem heterogeneidade (I² 0%).

Figura 45 - IAM precoce em pacientes com IAMCSST, *stent* farmacológico versus convencional.



Os mesmos 8 ensaios clínicos foram utilizados na avaliação das taxas de IAM tardio e também não houve diferença significativa (figura 46) entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,95, IC95 0,77 a 1,16), sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 24\%$).

Figura 46 - IAM tardio em pacientes com IAMCSST, *stent* farmacológico versus convencional.

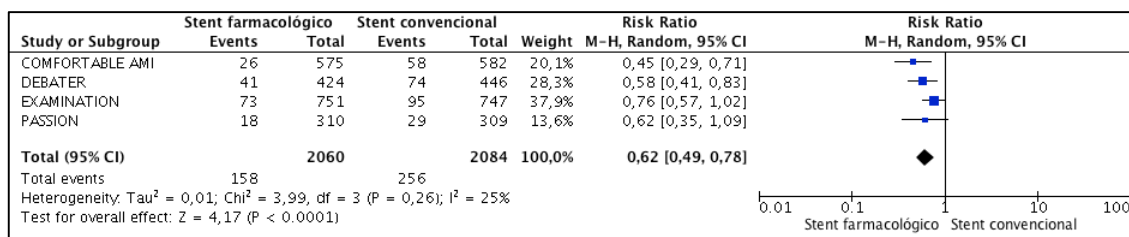


3.3.3. Revascularização

Da mesma forma como o desfecho IAM, também se optou por descrever CRVM e ICP como desfecho único pela forma variada como foram descritos nos estudos originais. Quatro ensaios clínicos com 4144 participantes não realizaram angiografia de rotina e foram utilizados nesta metanálise. Nos estudos COMFORTABLE-AMI(24) e EXAMINATION(25) os critérios que indicaram a revascularização foram presença de angina, evidência objetiva de isquemia miocárdica e estenose da artéria coronária epicárdica superior a 50% ou estenose maior do que 70% independente de sintomas ou evidência de isquemia. Já nos estudos DEBATER(26) e PASSION(27) a indicação de

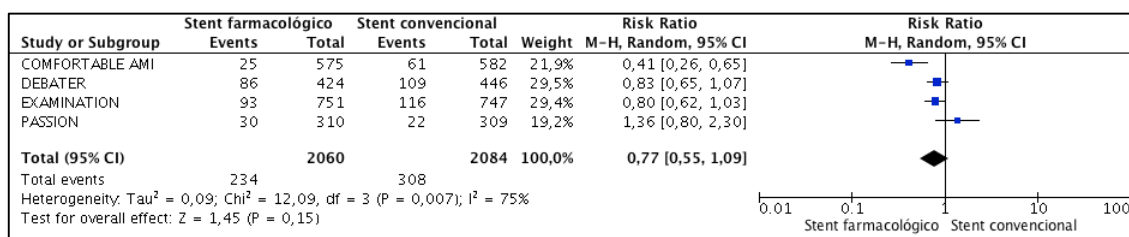
revascularização foi descrita simplesmente como guiada por isquemia. Na avaliação da revascularização miocárdica com até 2 anos de seguimento foi identificada diferença significativa (figura 47) nas taxas entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,62, IC95 0,49 a 0,78), sem heterogeneidade importante (I^2 25%).

Figura 47 – Revascularização miocárdica precoce em pacientes com IAMCSST com estudos sem angiografia de rotina, *stent* farmacológico versus convencional.



Já na avaliação com mais de 3 anos de seguimento, não foi observada diferença significativa (figura 48) nas taxas entre os *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,77, IC95 0,55 a 1,09), com heterogeneidade significativa (I^2 75%).

Figura 48 - Revascularização miocárdica tardia em pacientes com IAMCSST com estudos sem angiografia de rotina, *stent* farmacológico versus convencional.



Nas metanálises (figuras 49 e 50) envolvendo os estudos que realizaram e que não realizaram angiografia de rotina, foram 6612 participantes e houve diferença significativa nas taxas de revascularização miocárdica entre *stents* farmacológico e convencional com até 2 anos de seguimento (risco relativo 0,55, IC95 0,47 a 0,64) e também após 3 anos de seguimento (risco relativo 0,67, IC95 0,59 a 0,76), com grau moderado de heterogeneidade no resultado do seguimento a longo prazo (I^2 42%).

Figura 49 - Revascularização miocárdica precoce em pacientes com IAMCSST com todos estudos, *stent* farmacológico versus convencional.

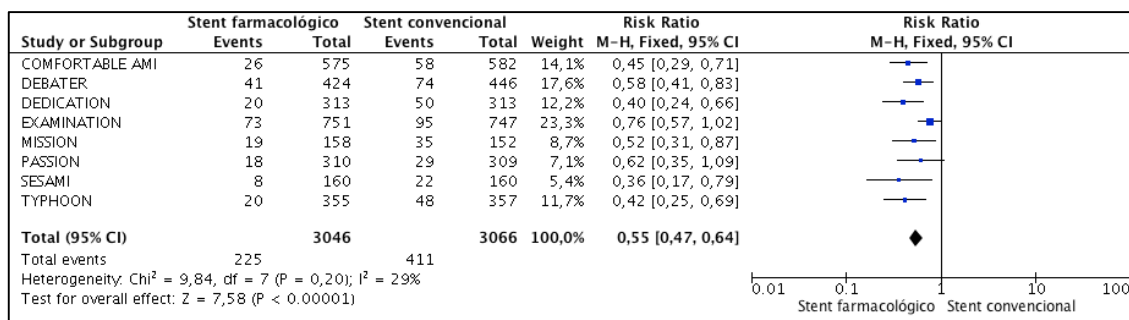
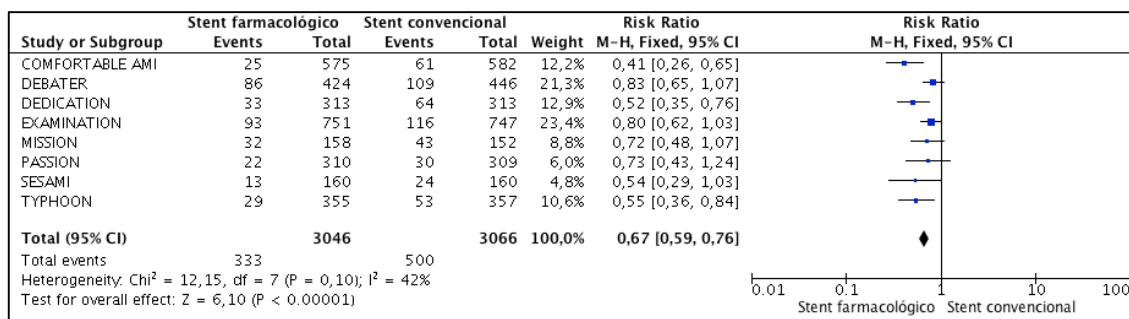


Figura 50 - Revascularização miocárdica tardia em pacientes com IAMCSST com todos estudos, *stent* farmacológico versus convencional.



3.3.4. Trombose de intra-*stent*

Os 8 ensaios clínicos com 6112 participantes descreveram as taxas de trombose intra-*stent*. Não foram observadas diferenças significativas (figuras 51 e 52) nas taxas entre *stents* farmacológico e convencional com até 2 anos de seguimento (risco relato 0,82, IC95 0,62 a 1,09) ou com mais de 3 anos de seguimento (risco relativo 0,87, IC95 0,69 a 1,11). Não houve heterogeneidade (I^2 0%).

Figura 51- Trombose intra-stent precoce em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.

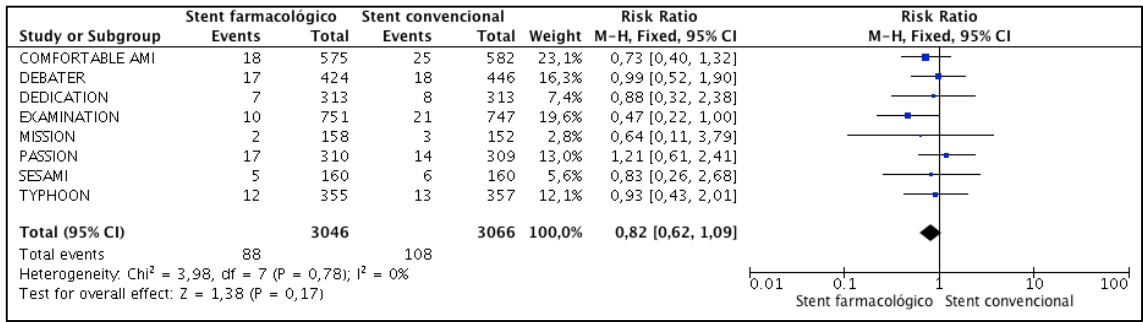
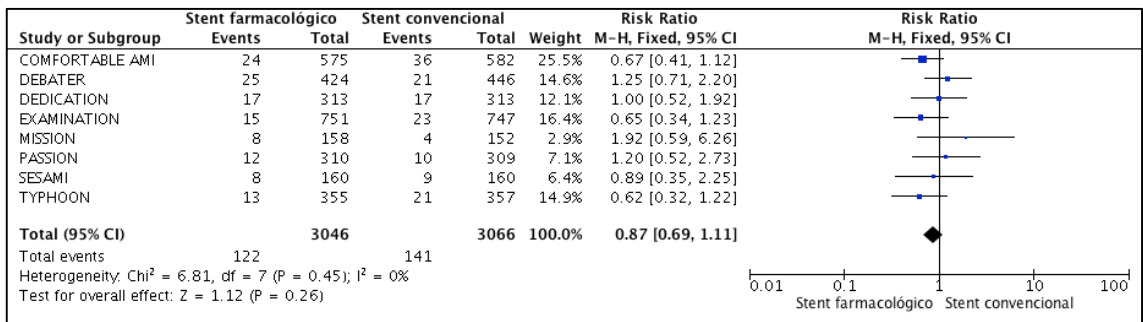


Figura 52 - Trombose intra-stent tardia em pacientes IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.



Análise do risco de viés para os desfechos nos pacientes com IAMCSST.

As informações quanto ao risco de viés nos estudos foram descritas nas figuras 53 e 54.

Figura 53 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.

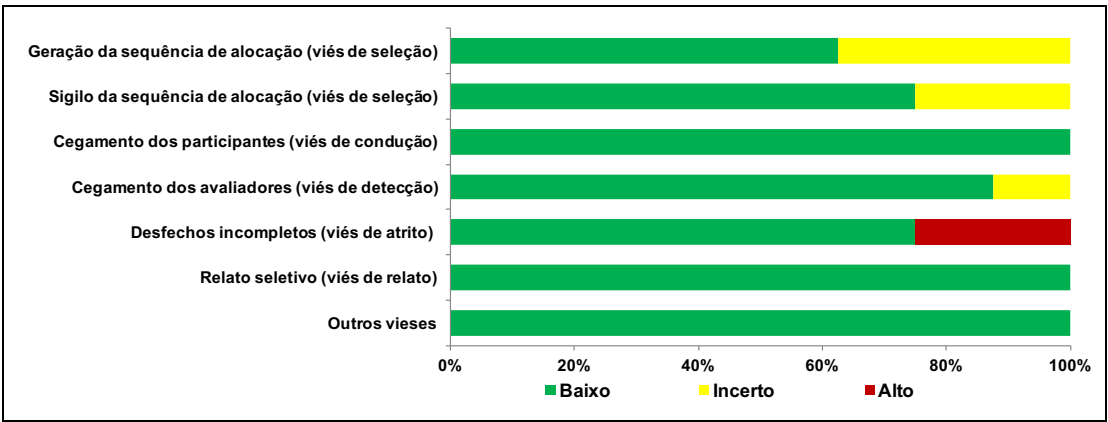


Figura 54 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
COMFORTABLE-AMI	+	+	+	+	+	+	+
DEBATER	+	?	+	?	+	+	+
DEDICATION	+	+	+	+	+	+	+
EXAMINATION	+	+	+	+	+	+	+
MISSION	?	?	+	+	+	+	+
PASSION	?	+	+	+	+	+	+
SESAMI	+	+	+	+	-	+	+
TYPHOON	?	+	+	+	-	+	+

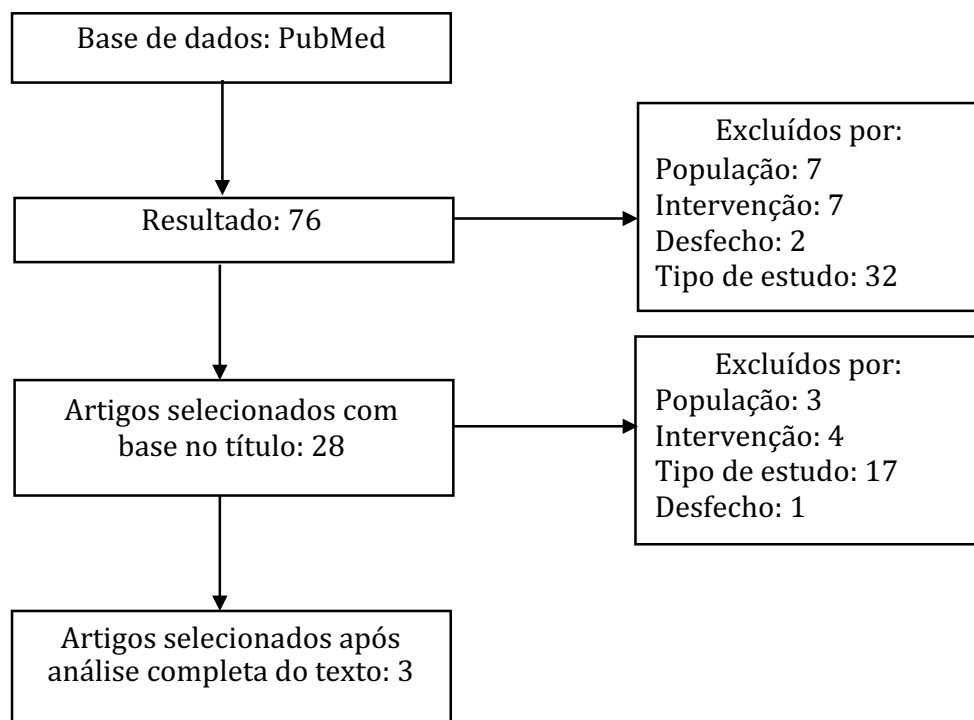
Não foram observados risco de viés de performance ou relato. Na avaliação do viés de seleção, os estudo MISSION(28), PASSION(27) e TYPHOON(29) não forneceram informações sobre o processo de geração da sequência aleatória e os estudos DEBATER(30) e MISSION(23) não forneceram informações sobre o processo de ocultação da alocação. Os estudos SESAMI(31) e TYPHOON(29) possuem alto risco de viés de atrito pois a proporção dos dados perdidos podem ter alterado a estimativa do efeito observado.

3.4. Pacientes com vasos de fino calibre

A busca inicial não identificou revisão sistemática enquanto que a busca com filtro para ensaios clínicos localizou 76 referências das quais selecionamos

3 estudos. Entretanto, nenhum dos estudos selecionados teve seguimento dos participantes superior a 3 anos. O seguimento no estudo de SES-SMART(32) foi de 2 anos e nos estudos C-SIRIUS(33) e E-SIRIUS(34) foi de 270 dias. Na figura 55 está o fluxograma descrevendo a busca por ensaios clínicos randomizados.

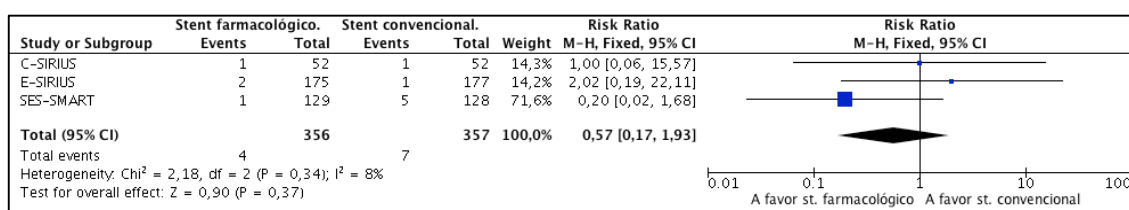
Figura 55 - Fluxograma da busca de ensaios clínicos randomizados para pacientes com vasos de fino calibre.



3.4.1. Mortalidade global

Os 3 ensaios clínicos com 713 participantes descreveram as taxas de mortalidade global e não houve diferença significativa (figura 56) entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,57, IC95 0,17 a 1,93). Não foi observado heterogeneidade (I^2 8%).

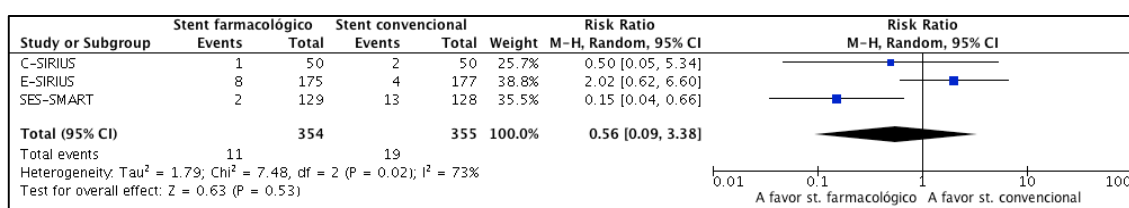
Figura 56 - Mortalidade global em pacientes com vasos finos, *stent* farmacológico versus convencional.



3.4.2. Infarto agudo do miocárdio

Pela forma variada como este desfecho foi descrito nos estudos originais, optou-se por descrever como desfecho único chamado infarto agudo do miocárdio (IAM) e a metanálise (figura 57) não mostrou diferença significativa entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,56, IC95 0,09 a 3,38), com importante heterogeneidade (I^2 73%).

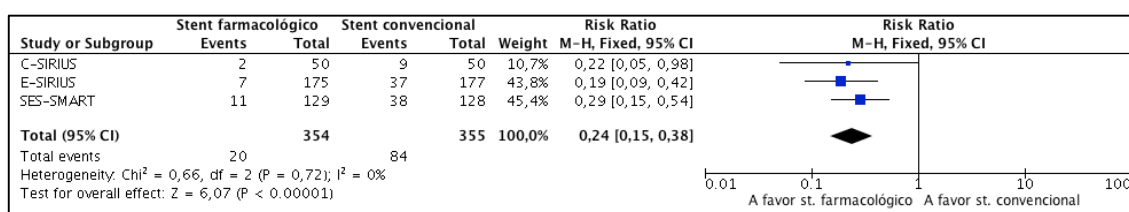
Figura 57 - Infarto agudo do miocárdio em pacientes com vasos finos, *stent* farmacológico versus convencional.



3.4.3. Revascularização miocárdica

Da mesma forma, optou-se por descrever a ICP e CRVM como desfecho único. Nos 3 ensaios clínicos foram realizados coronariografia de rotina no seguimento dos participantes e, de acordo com os critérios deste estudo, a avaliação deste desfecho foi prejudicada. A metanálise (figura 58) mostrou diferença significativa nas taxas entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,24, IC95 0,15 a 0,38), sem heterogeneidade (I^2 0%).

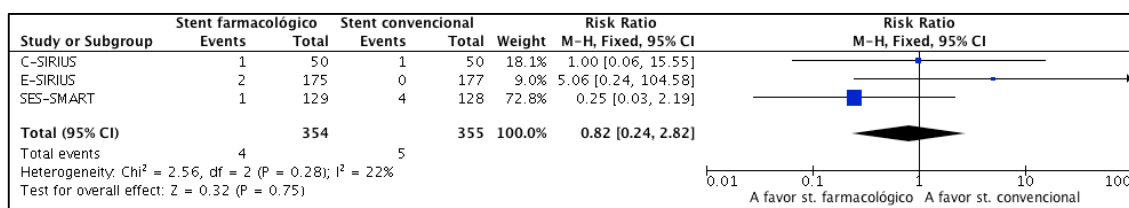
Figura 58 - Revascularização miocárdica em pacientes com vasos finos, *stent* farmacológico versus convencional.



3.4.4. Trombose intra-*stent*

Os 3 ensaios clínicos descreveram as taxas de trombose intra-*stent* e a metanálise não identificou diferença significativa (figura 59) entre *stents* farmacológico e convencional (risco relativo 0,82, IC95 0,24 a 2,82), sem heterogeneidade importante (I^2 22%).

Figura 59 - Trombose intra-*stent*, pacientes com vasos finos.



Análise do risco de viés para os desfechos relacionados aos pacientes com vasos finos.

Não foi identificado risco de viés nos ensaios clínicos utilizados na metanálise (figuras 60 e 61)

Figura 60 - Gráfico risco de viés: julgamento do autor da revisão sobre cada risco de viés apresentado sob a forma de percentagem envolvendo todos os estudos.

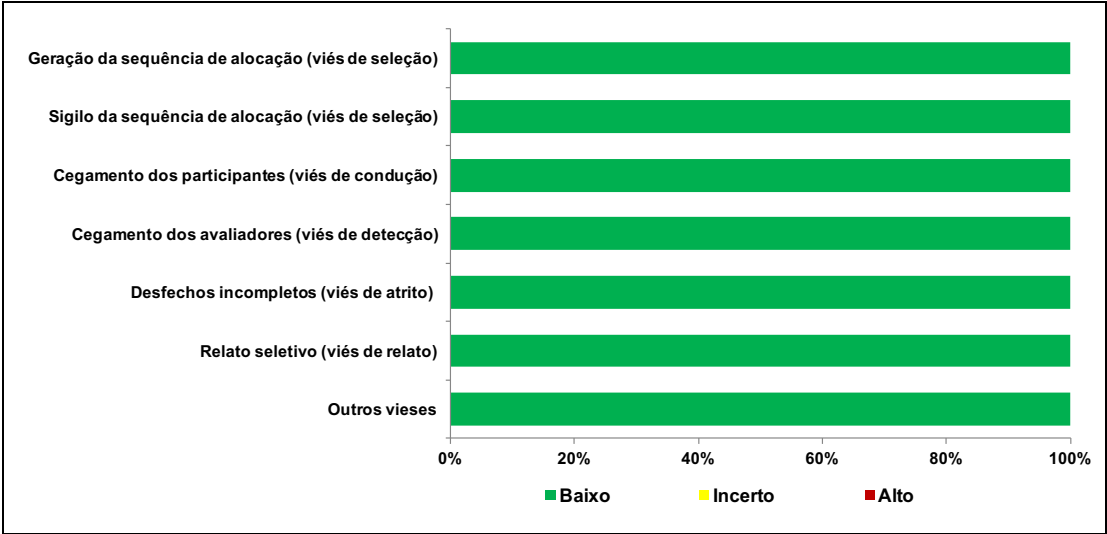
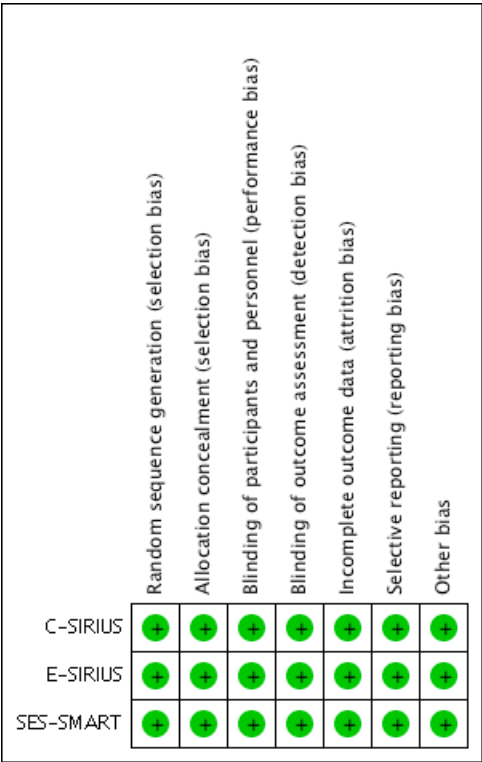


Figura 61 - Resumo do risco de viés: julgamento do autor sobre cada risco de viés para cada estudo incluído.



Não foi identificado risco de viés nos ensaios clínicos utilizados na metanálise.

4. QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS PELO SISTEMA GRADE:

Estão resumidas nas tabelas 1, 2, 3 e 4, respectivamente para a população em geral, pacientes diabéticos, pacientes com IAMCSST e para portadores de vasos de fino calibre, a qualidade das evidências para o resultado de cada desfecho.

Tabela 4 - Tabela perfil de evidências GRADE para população em geral, *stent* farmacológico vs convencional.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Stent farmacológico	stent convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade global tardia (após 3 anos de seguimento)												
14	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	537/7845 (6.8%)	480/7680 (6.3%)	RR 1.11 (0.99 para 1.25)	7 mais por 1.000 (de 1 menos para 16 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Infarto agudo do miocárdio (após 3 anos de seguimento)												
14	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	669/8149 (8.2%)	694/7984 (8.7%)	RR 0.95 (0.85 para 1.05)	4 menos por 1.000 (de 4 mais para 13 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Revascularização miocárdica (após 3 anos de seguimento)												
14	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1154/8110 (14.2%)	1674/7950 (21.1%)	RR 0.48 (0.39 para 0.60)	109 menos por 1.000 (de 84 menos para 128 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Trombose de stent (após 3 anos de seguimento)												
14	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	126/8114 (1.6%)	128/7954 (1.6%)	RR 0.92 (0.72 para 1.18)	1 menos por 1.000 (de 3 mais para 5 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Imprecisão pois o intervalo de confiança tem potencial para benefício e malefício.

Tabela 5 - Tabela perfil de evidências GRADE para pacientes diabéticos, *stent* farmacológico vs convencional.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	stent farmacológico	stent convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade global												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	72/457 (15.8%)	70/487 (14.4%)	RR 1.09 (0.80 para 1.47)	13 mais por 1.000 (de 29 menos para 68 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Infarto agudo do miocárdio												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	36/457 (7.9%)	41/487 (8.4%)	RR 0.93 (0.61 para 1.44)	6 menos por 1.000 (de 33 menos para 37 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Revascularização do miocárdio												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	90/457 (19.7%)	184/487 (37.8%)	RR 0.52 (0.42 para 0.65)	181 menos por 1.000 (de 132 menos para 219 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Trombose de stent												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	15/457 (3.3%)	17/487 (3.5%)	RR 0.93 (0.47 para 1.83)	2 menos por 1.000 (de 19 menos para 29 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Imprecisão pois o intervalo de confiança inclui potencial para benefício ou malefício.

Tabela 6 - Tabela perfil de evidências GRADE para pacientes com IAMCSST, *stent* farmacológico vs convencional.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	stent farmacológico	stent convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade												
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	236/2736 (8.6%)	260/2757 (9.4%)	RR 0.91 (0.77 para 1.08)	8 menos por 1.000 (de 8 mais para 22 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Infarto agudo do miocárdio												
8	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	167/3046 (5.5%)	177/3066 (5.8%)	RR 0.95 (0.77 para 1.16)	3 menos por 1.000 (de 9 mais para 13 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Revascularização do miocárdio envolvendo estudos com angiografia de rotina												
8	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	333/3046 (10.9%)	500/3066 (16.3%)	RR 0.67 (0.59 para 0.76)	54 menos por 1.000 (de 39 menos para 67 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Revascularização do miocárdio com estudos sem angiografia de rotina												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	não grave	grave ^a	nenhum	234/2060 (11.4%)	308/2084 (14.8%)	RR 0.77 (0.55 para 1.09)	34 menos por 1.000 (de 13 mais para 67 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Trombose de stent												
8	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	122/3046 (4.0%)	141/3066 (4.6%)	RR 0.87 (0.69 para 1.11)	6 menos por 1.000 (de 5 mais para 14 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Imprecisão pois intervalo de confiança envolve potencial benefício ou malefício.

b. Heterogeneidade

Tabela 7 - Tabela perfil de evidências GRADE para pacientes com vasos de fino calibre, *stent* farmacológico vs convencional.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	stent farmacológico	stent convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade global												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{b,c,d}	nenhum	4/356 (1.1%)	7/357 (2.0%)	RR 0.57 (0.17 para 1.93)	8 menos por 1.000 (de 16 menos para 18 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Infarto agudo do miocárdio												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	muito grave ^{e,f,g}	não grave	muito grave ^{b,d}	nenhum	11/354 (3.1%)	19/355 (5.4%)	RR 0.56 (0.09 para 3.38)	24 menos por 1.000 (de 49 menos para 127 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Revascularização do miocárdio												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	20/354 (5.6%)	84/355 (23.7%)	RR 0.24 (0.15 para 0.38)	180 menos por 1.000 (de 147 menos para 201 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Trombose de stent												
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{b,c,d}	nenhum	4/354 (1.1%)	5/355 (1.4%)	RR 0.82 (0.24 para 2.82)	3 menos por 1.000 (de 11 menos para 26 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Curto tempo de seguimento.
b. Imprecisão pois o risco relativo envolve potencial de benefício e malefício.
c. Baixo número de eventos.
d. Intervalo de confiança muito amplo.
e. Heterogeneidade
f. Diferença nas estimativas do efeito.
g. Intervalos de confiança distantes.

5. DISCUSSÃO

Essa dissertação teve como objetivo avaliar a eficácia a longo prazo do *stent* revestido com medicamento, também chamado de farmacológico, frente ao *stent* convencional nos pacientes portadores de doença arterial coronária, envolvendo as subpopulações dos pacientes com IAMCSST, diabetes e nos portadores de artérias coronárias consideradas de fino calibre

Em todas as populações estudadas, não houve diferença nas taxas de mortalidade global, achado compatível com publicações semelhantes, como os estudos de Greenhalgh et al(6) e Feinberg et al(22), e de metodologia diferente como o estudo de Palmerini et al(35), uma metanálise em rede. Na população de pacientes com vaso fino, o pequeno número de eventos e o reduzido número de pacientes incluídos pode ter mascarado uma possível diferença de mortalidade entre as intervenções.

Este estudo também não identificou diferença entre os *stents* farmacológico e convencional nas taxas de IAM, achado bastante semelhante ao estudo de Greenhalgh et al(6). Na população de pacientes com IAMCSST, as taxas de infarto em nossa população em ambas intervenções foram menores do que nos estudos de Feinberg et al(22) e Wang et al(36). Na metanálise em rede de Palmerini et al(35), a intervenção com *stent* farmacológico foi associada a uma menor taxa de IAM do que com *stent* convencional. Novamente, o baixo número de eventos nos pacientes com vasos de fino calibre pode ter mascado uma possível diferença entre as intervenções.

No desfecho nova revascularização miocárdica, sendo cirúrgica ou percutânea, houve evidência de benefício do *stent* farmacológico frente ao convencional em todas as populações estudadas. No estudo Greenhalgh et al(6) a avaliação da revascularização miocárdica foi dividida entre revascularização da lesão e do vaso alvo, diferente do nosso trabalho que englobou essas intervenções em um desfecho único, porém a magnitude da redução da taxa de revascularização foram semelhantes, levando em consideração que só incluímos estudos com tempo de seguimento superior a 3 anos. Especificamente nos pacientes com IAMCSST, a metanálise envolvendo apenas os estudos em que não foram realizadas coronariografia de rotina no seguimento mostra redução da necessidade de revascularização no grupo *stent* farmacológico com até 2 anos de seguimento, porém após 3 anos não foi observado diferença entre as intervenções, apesar de heterogeneidade significativa. Já a metanálise com todos os estudos, houve diferença a favor do grupo *stent* farmacológico a longo prazo. No estudo de Feinberg et al(22), o seguimento foi de cerca de 12 meses e a redução na taxa de revascularização observada foi bastante semelhante ao deste trabalho com até 2 anos de seguimento. Nos estudos envolvendo a população geral, chama atenção que a maior parte das revascularizações foi realizada durante o primeiro ano de seguimento, persistindo a dúvida se a angiografia de rotina que os participantes foram submetidos na maioria dos ensaios clínicos influenciou na magnitude do efeito observado. Grande parte dos ensaios clínicos estabeleceram como critérios para nova revascularização a presença de reestenose coronária superior a 50% associada a sinais de isquemia miocárdica em exames funcionais ou sintomas ou reestenose superior a 70% independente de isquemia miocárdica. O estudo de Pinto et al(37)

demonstrou que a angiografia de rotina realizada em parte dos pacientes do estudo TAXUS IV(19) resultou aumento de 40% na taxa de novas revascularizações em relação ao seguimento apenas clínico, tanto no grupo *stent* farmacológico quanto convencional. O benefício da redução nas taxas de revascularização foi mantido no grupo *stent* farmacológico (redução do risco relativo de 59% no seguimento angiográfico e 65% com seguimento clínico). O estudo de Uchida et al(38) avaliou o impacto a longo prazo do seguimento angiográfico em relação ao seguimento apenas clínico nos participantes dos estudos TAXUS IV(19) e TAXUS V(18) e mostrou não haver benefício clínico. As respectivas taxas de revascularização com acompanhamento clínico e angiográfico foram de 11,1% e 18,3%. O aumento da taxa de revascularização com seguimento angiográfico foi fruto de revascularização em obstruções coronárias classificadas como moderadas (entre 40 e 70%), sem evidência de isquêmica, induzidas possivelmente pelo reflexo “óculo-estenótico”. As taxas de revascularização no grupo *stent* farmacológico com seguimento clínico foi de 7,4% enquanto com seguimento angiográfico de 15,9%. Já para o grupo *stent* convencional, a taxa para seguimento clínico foi de 18,9% e para seguimento angiográfico de 23,6%. Ou seja, com seguimento angiográfico a chance de revascularização no grupo *stent* farmacológico foi maior do que no grupo *stent* convencional.

Quanto a trombose de *stent*, não houve diferença nas taxas entre as intervenções em todas as populações estudadas. Em nosso estudo, as taxas de trombose foram maiores nas populações de pacientes diabéticos e IAMCSST. A taxa observada em pacientes com IAMCSST de 4% neste estudo é bastante semelhante a encontrada no estudo de Feinberg et al(22) porém o valor encontrado na população diabética, de cerca de 4%, foi maior do que observada em outros estudos como por exemplo o estudo de Bangalore et al(39) cujas taxas foram inferiores a 1,5%.

A fim de minimizar o risco de trombose de *stent*, são prescritos dois antiagregantes plaquetários: AAS e um inibidor do receptor P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor ou prasugrel), por um mês no caso do *stent* convencional e por pelo menos 6 a 12 meses no farmacológico. Desta forma, a escolha do *stent* farmacológico deve levar em consideração o custo do tratamento medicamentoso, a aderência do paciente, o risco de sangramento, que é

significativamente maior com o uso prolongado da dupla antiagregação plaquetária(40), e a possibilidade da interrupção precoce da dupla antiagregação, por exemplo devido a uma cirurgia, fator de risco para trombose de *stent*.

O Ministério da Saúde, através da CONITEC, recomenda o uso do *stent* farmacológico em pacientes diabéticos e com artérias coronárias com calibre inferior a 2,5mm com base em estudos de eficácia e de custo-efetividade. Este trabalho teve como finalidade apenas o estudo da eficácia e, apesar de não haver diferença entre as taxas de mortalidade global e IAM, em todas as populações estudadas houve benefício do *stent* farmacológico na redução da necessidade de nova revascularização miocárdica, desfecho que consideramos importante. Como produto deste trabalho será enviada à CONITEC uma recomendação para revisão das Diretrizes Brasileiras para utilização de Stents em pacientes com Doença Coronária Estável.

6. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

C-SIRIUS(33)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (Canadá), entre novembro de 2001 e abril de 2002.
Participantes	100 pacientes com angina estável, instável ou isquemia silêncios; lesão com extensão entre 15 e 32mm em artérias coronárias com diâmetro entre 2,5 3mm. Homens:mulheres= 69:31 Diabéticos: 24% <u>Exclusão:</u> IAM em evolução; lesão TCE > 50% não protegida; lesão ostial ou calcificada ou com trombo em seu interior; fração de ejeção < 25%.
Intervenções	<u>Grupo experimental:</u> Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle:</u> Bx Velocity® (<i>stent</i> convencional). <u>Cointervenção:</u> AAS 12h antes do procedimento e clopidogrel 300mg imediatamente antes ou depois do procedimento, além de heparina; mantido AAS indefinidamente e clopidogrel por 2 meses.
Seguimento	270 dia; angiografia de rotina com 8 meses.
Desfechos	<u>Primários:</u> menor diâmetro da luz no segmento com <i>stent</i> . <u>Secundários:</u> parâmetros angiográficos de reestenose; mortalidade global; IAM; CRVM de emergência, e; revascularização da lesão alvo guiada por isquemia

COMFORTABLE AMI(41)

Método	Ensaio clínico randomizado, unicego, multicêntrico (Europa e Israel), entre setembro de 2009 e janeiro de 2011.
--------	---

Participantes	1157 pacientes com IAMCSST com até 24h do início dos sintomas. Homens:mulheres= 918:239 <u>Diabéticos</u> : 14% <u>Exclusão</u> : complicação mecânica; alergia a qualquer medicamento do estudo; uso de varfarina; cirurgia programada que necessite da suspensão da dupla antiagregação; gravidez; discrasia conhecida; expectativa de vida < 1 ano.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Biomatrix® (<i>stent</i> revestido com biolimus). <u>Grupo controle</u> : Gazelle® (<i>stent</i> convencional). <u>Cointervenção</u> : AAS, 600mg de clopidogrel ou 60mg de prasugrel antes do procedimento; dupla antiagregação mantida por 1 ano.
Seguimento	5 anos.
Desfechos	<u>Primários</u> : mortalidade cardíaca; IAM relacionado ao vaso alvo, e; revascularização na lesão alvo guiada por isquemia em 1 ano. <u>Secundários</u> : mortalidade global; IAM; qualquer revascularização; AVE, e; trombose de <i>stent</i>

DEBATER(30)

Método	Ensaio clínico randomizado, aberto, unicêntrico (Holanda), entre janeiro de 2006 e maio de 2008.
Participantes	870 pacientes com IAMCSST com sintomas iniciados < 12h. Homens:mulheres= 665:205 <u>Diabéticos</u> : 10% <u>Exclusão</u> : uso de varfarina; trombolítico, e; choque cardiogênico.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle</u> : Qualquer <i>stent</i> convencional disponível. <u>Cointervenção</u> : AAS 300mg oral ou 500mg intravenoso, clopidogrel 600mg e heparina na ambulância; mantido com AAS indefinidamente e clopidogrel por pelo menos 1 mês no grupo <i>stent</i> convencional e 6 a 12 meses no farmacológico.
Seguimento	5 anos.
Desfechos	<u>Primários</u> : mortalidade global; IAM; AVE; qualquer revascularização, e; sangramento com 1 ano. <u>Secundários</u> : mortalidade e IAM com 1 ano; trombose de <i>stent</i> .

DEDICATION(42)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, 2 centros (Dinamarca), entre maio de 2005 e novembro de 2006.
Participantes	626 pacientes com IAMCSST com até 12h início dos sintomas. Homens:mulheres= 458:168 <u>Diabéticos</u> : 10% <u>Exclusão</u> : IAM prévio no vaso culpado; TCE como artéria culpada; sangramento digestivo no último mês; gravidez; insuficiência renal conhecida; expectativa de vida < 1 ano.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : <i>Stent</i> farmacológico. <u>Grupo controle</u> : <i>Stent</i> convencional. <u>Cointervenção</u> : AAS 300mg a 500mg, clopidogrel 300 a 600mg e heparina antes do procedimento; mantido com AAS indefinidamente e clopidogrel por 1 ano.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 8 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : perda da luz do vaso na lesão relacionada ao IAM. <u>Secundários</u> : mortalidade cardíaca; IAM, e; revascularização do vaso e lesão alvos.

DIABETES(21)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (Espanha), entre fevereiro e novembro de 2003.
Participantes	160 pacientes diabéticos em tratamento com insulina ou hipoglicemiante; estenose em 1, 2 ou 3 artérias coronárias epicárdicas com diâmetro < 4mm e com sintomas ou evidência objetiva de isquemia Homens:mulheres= 909:288 Diabéticos: 20% <u>Exclusão:</u> intolerância a glicose sem tratamento; diabetes gestacional; hiperglicemia transitória; estenose em enxerto venoso ou arterial; lesão de TCE; fração de ejeção < 25%; lesão por reestenose: IAMCSST ou IAMSSST nas últimas 72h; expectativa de vida < 1 ano.
Intervenções	<u>Grupo experimental:</u> Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle:</u> Bx Velocity® (<i>stent</i> metálico convencional). <u>Cointervenção:</u> 100 a 300mg de AAS, 300mg de clopidogrel, e heparina antes do procedimento; mantido AAS indefinidamente e clopidogrel por 12 meses.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 270 dias de seguimento.
Desfechos	<u>Primários:</u> perda da luz do vaso no segmento submetido a angioplastia com 270 dias. <u>Secundários:</u> parâmetros angiográficos de resstenose; mortalidade cardíaca, IAM; revascularização da lesão alvo, e: trombose intra- <i>stent</i> .

E-SIRIUS(34)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (Europa), entre agosto de 2001 e fevereiro de 2002.
Participantes	352 pacientes com angina pectoris ou isquemia silenciosa; artéria coronária com diâmetro entre 2,5 e 3mm e lesão com extensão entre 15 e 32mm que pudesse ser coberta por até 2 stents. Homens:mulheres= 249:103 Diabéticos: 23% <u>Exclusão:</u> IAM em evolução; lesão TCE > 50% não protegida; lesão ostial ou calcificada ou com trombo em seu interior; fração de ejeção < 25%.
Intervenções	<u>Grupo experimental:</u> Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle:</u> Bx Velocity® (<i>stent</i> metálico convencional). <u>Cointervenção:</u> 100mg AAS 12h antes do procedimento; 75mg de clopidogrel 3 dias antes ou 300mg imediatamente antes ou depois do procedimento; mantido AAS indefinidamente e clopidogrel ou ticlopidina por 2 meses.
Seguimento	8 meses; angiografia de rotina com 8 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários:</u> diâmetro mínimo da luz no segmento com diâmetro com 8 meses. <u>Secundários:</u> parâmetros angiográficos de reestenose; mortalidade global; IAM; CRVM de emergência, e; revascularização da lesão alvo.

ENDEAVOR II(9)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (Europa, Ásia, Estados Unidos e Oceania), entre fevereiro de 2004 e outubro de 2006.
Participantes	1197 pacientes com evidência clínica de isquemia ou estudo funcional positivo com indicação de ICP de uma lesão com extensão > 14 e ≤ 27mm, em artéria coronária nativa sem intervenção prévia, com diâmetro entre 2,25 e 3,5mm. Homens:mulheres= 909:288 Diabéticos: 20% <u>Exclusão:</u> fração de ejeção < 30%; estenose > 50% distal ou proximal a lesão alvo; IAM nas últimas 72h; contraindicação AAS, heparina ou clopidogrel; alergia a contraste; creatinina > 2mg/dl; leucócitos < 3000/mm3 ou plaquetas < 100000;

	intervenção coronária nos últimos 30 dias; lesão com calcificação severa, bifurcação ou angulação > 45°.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Endeavor® (<i>stent</i> revestido com zotarolimus). <u>Grupo controle</u> : Driver® (<i>stent</i> metálico convencional). <u>Cointervenção</u> : 75mg de AAS, 300mg de clopidogrel, heparina antes do procedimento; inibidor glicoproteína IIb/IIIa a critério do hemodinamicista; mantido AAS indefinidamente e clopidogrel por 12 meses.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 8 meses de seguimento em 531 pacientes.
Desfechos	<u>Primários</u> : composição revascularização do vaso alvo (isquemia e estenose > 50% do lumen dentro do <i>stent</i> ou 5mm proximal ou distal a borda do <i>stent</i> ou estenose > 70% independente de sinais ou sintomas de isquemia), IAM com e sem Q, mortalidade cardíaca aos 9 meses. <u>Secundários</u> : MACE (mortalidade, IAM com e sem Q, cirurgia cardíaca de emergência, revascularização do vaso alvo) e reestenose (estenose > 50%).

EXAMINATION(43)

Método	Ensaio clínico randomizado, uni cego, multicêntrico (Europa), entre dezembro de 2008 e maio de 2010.
Participantes	1498 pacientes IAMCSST com até 48h do início dos sintomas; artéria coronária com diâmetro entre 2,25 e 4mm. Homens:mulheres= 1244:254 <u>Diabéticos</u> : 17% <u>Exclusão</u> : gravidez; intolerância a AAS, clopidogrel, heparina, everolimus e contraste iodado; uso de varfarina; IAM fruto de trombose intra- <i>stent</i> .
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Xience V® (<i>stent</i> revestido com everolimus). <u>Grupo controle</u> : Multilink Vision® (<i>stent</i> metálico convencional). <u>Cointervenção</u> : AAS e 300mg de clopidogrel antes do procedimento, mantido AAS indefinidamente e clopidogrel por 1 ano.
Seguimento	5 anos.
Desfechos	<u>Primários</u> : mortalidade global; IAM; qualquer revascularização com 1 ano. <u>Secundários</u> : mortalidade cardíaca; IAM relacionado ao vaso alvo; revascularização da lesão alvo com 1 ano.

MISSION(28)

Método	Ensaio clínico randomizado, prospectivo, de não inferioridade, uni cego, unicêntrico (Holanda), entre fevereiro de 2004 e outubro de 2006.
Participantes	312 pacientes com IAMCSST com sintoma iniciado < 9h do procedimento com extensão da lesão < 24mm. <u>Homens:mulheres</u> : 241:69 <u>Diabéticos</u> : 15% <u>Exclusão</u> : lesão TCE > 50%; obstrução > 50% nas 3 artérias epicárdicas; uso de trombolítico; ICP ou CRVM na artéria acometida; artéria com diâmetro < 2,25 ou > 3,75mm; necessidade de ventilação mecânica; insuficiência renal; contraindicação a uso de AAS, clopidogrel, heparina ou abciximab, e: expectativa vida < 12 meses.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle</u> : Vision® (<i>stent</i> metálico convencional). <u>Cointervenção</u> : 300mg de AAS, 300 a 600mg de clopidogrel e bolus de abciximab antes do procedimento; mantido AAS indefinidamente e clopidogrel por 12 meses.
Seguimento	5 anos; angiografia com 9 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : perda luz do vaso com 9 meses. <u>Secundários</u> : reestenose angiográfica com 9 meses; mortalidade global; IAM, revascularização da lesão alvo e trombose de <i>stent</i> .

NORSTENT(8)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (Noruega), entre setembro de 2008 e fevereiro de 2011.
Participantes	9013 pacientes com angina estável ou síndrome coronária aguda com lesões em artéria coronária nativa ou enxerto. Homens:mulheres= 159:41 Diabéticos: 13,5% <u>Exclusão</u> : angioplastia com <i>stent</i> prévia; lesão em bifurcação que necessitasse de técnica com dois <i>stents</i> ; expectativa de vida < 5 anos; contraindicação a dupla antiagregação por tempo prolongado; uso de varfarina.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : <i>stent</i> farmacológico. <u>Grupo controle</u> : <i>stent</i> metálico convencional. <u>Cointervenção</u> : AAS 75mg e mantido indefinidamente e clopidogrel 75mg por 9 meses.
Seguimento	5 anos; sem angiografia de rotina.
Desfechos	<u>Primários</u> : mortalidade global; IAM. <u>Secundários</u> : mortalidade global; IAM fatal e não fatal, espontâneo ou relacionado ao procedimento; AVE; hospitalização por angina; revascularização da lesão alvo ou de outro vaso por ICP ou CRVM; trombose <i>stent</i> definitiva; sangramento maior; qualidade de vida.

PASSION(27)

Método	Ensaio clínico randomizado, prospectivo, uni cego, 2 centros (Holanda), entre março de 2003 e dezembro de 2004.
Participantes	619 pacientes com IAMCSST com expectativa de reperfusão em até 6h do início dos sintomas. Homens:mulheres= 159:41 Diabéticos: 13,5% <u>Exclusão</u> : uso de trombolítico; IAM causado por reestenose ou trombose intra- <i>sten</i> ; contraindicação AAS e/ou clopidogrel; choque cardiogênico antes da randomização; prognóstico neurológico incerto após ressuscitação; ventilação mecânica, e; expectativa de vida inferior a 6 meses.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Taxus Express 2® (<i>stent</i> revestido com paclitaxel). <u>Grupo controle</u> : Express 2® ou Liberté® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : AAS e clopidogrel na admissão hospitalar; heparina antes do procedimento e o uso do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa a critério do hemodinamicista; AAS mantido indefinidamente e clopidogrel por pelo menos 6 meses
Seguimento	5 anos.
Desfechos	<u>Primários</u> : mortalidade cardíaca; IAM e revascularização da lesão alvo devido a isquemia com 12 meses. <u>Secundários</u> : revascularização da lesão alvo e composição de mortalidade cardíaca e IAM.

PAINT(10)

Método	Ensaio clínico randomizado, uni cego, multicêntrico (Brasil), entre abril de 2006 e agosto de 2008.
Participantes	274 pacientes com lesão única que pudesse ser coberta por 1 <i>stent</i> de até 29mm de extensão, em artéria coronária nativa com diâmetro entre 2,5 e 3,5mm. Homens:mulheres= 177:97 Diabéticos: 21%

	<u>Exclusão</u> : IAM recente; fração ejeção < 30%; lesão TCE > 50%; creatinina > 2mg/dl; ICP nos últimos 6 meses.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Infinnium™ (<i>stent</i> revestido com paclitaxel) e Supralimus™ (<i>stent</i> revestido com sirolimus) <u>Grupo controle</u> : Millennium™ (<i>stent</i> metálico convencional). <u>Cointervenção</u> : AAS 12h antes do procedimento e mantido indefinidamente; Clopidogrel 75mg iniciado 3 dias antes do procedimento e dose 300mg 4h antes do procedimento naqueles em uso há menos de 3 dias; mantido por 1 mês no grupo <i>stent</i> convencional e 12 meses no grupo <i>stent</i> farmacológico.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 9 meses.
Desfechos	<u>Primários</u> : perda da luz do vaso intra- <i>stent</i> com 9 meses. <u>Secundários</u> : mortalidade cardíaca e não cardíaca; IAM com e sem Q; revascularização (cirúrgica ou percutânea), e; trombose de <i>stent</i>

PRISION II(11)

Método	Ensaio clínico randomizado, prospectivo, uni cego, 2 centros (Holanda), entre janeiro de 2003 e setembro de 2004.
Participantes	200 pacientes com oclusão coronária superior a 2 semanas com evidência de isquemia (teste ergométrico ou cintilografia com isquemia). Homens:mulheres= 159:41 <u>Diabéticos</u> : 13,5% <u>Exclusão</u> : lesão que não pode ser ultrapassada; contraindicação a AAS, clopidogrel ou heparina; creatinina > 2,5mg/dl.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com everolimus). <u>Grupo controle</u> : Bx-Velocity® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : AAS 80mg e clopidogrel 300mg; AAS mantido indefinidamente e clopidogrel 75mg por pelo menos 6 meses após procedimento.
Seguimento	3 anos; angiografia de rotina com 6 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : reestenose > 50% na angiografia com 6 meses. <u>Secundários</u> : mortalidade global; IAM; revascularização vaso e lesão alvo (presença de isquemia e estenose > 50%); taxa de reestenose; diâmetro mínimo da luz do vaso; percentual de estenose intra- <i>stent</i> .

RAVEL(44)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (América do Sul e Central e Europa), entre agosto de 2000 e 2001.
Participantes	238 pacientes com angina estável, instável ou isquemia silenciosa, lesão única em vaso nativo com diâmetro entre 2,5 e 3,5mm e que pudesse ser coberta com <i>stent</i> ≤ 18mm. Homens:mulheres= 180:58 <u>Diabéticos</u> : 19% <u>Exclusão</u> : gravidez; IAM em evolução; estenose TCE > 50% não protegido por enxerto; lesão ostial; trombo visível; fração de ejeção < 30%; intolerância AAS, heparina, clopidogrel, ticlopidina ou contraste iodável.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle</u> : Bx Velocity® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : 100mg de AAS 12h e 300mg de clopidogrel 48h antes procedimento; heparina para manter TCA > 250seg por 12h; AAS mantido indefinidamente e clopidogrel ou ticlopidina por 8 semanas.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 6 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : perda luz intra- <i>stent</i> ; composição mortalidade global, revascularização da lesão alvo (ICP ou CRVM) e IAM com e sem Q.

	<u>Secundários</u> : percentual estenose intra- <i>stent</i> ; taxa de reestenose e mínimo diâmetro do segmento <i>stent</i> nos 5mm proximal e distal às bordas do <i>stent</i> .
--	--

SCANDSTENT(16)

Método	Ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico (Dinamarca), entre outubro de 2002 e junho de 2004.
Participantes	322 pacientes com angina estável, instável ou IAMSSST recente, artérias coronárias com diâmetro entre 2,25 e 4,5mm, e uma das seguintes: oclusão com extensão ≥ 15 mm, lesão bifurcação, ostial, ou angulação $> 45^\circ$. Homens:mulheres= 247:75 <u>Diabéticos</u> : 18% <u>Exclusão</u> : expectativa de vida < 1 ano; IAM até 3 dias antes da alocação; lesão TCE não protegida; e trombo visível.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle</u> : Bx-Velocity® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : AAS 75mg e clopidogrel 300mg; inibidor da glicoproteína IIb/IIIa à critério do hemodinamicista; AAS mantido indefinidamente e clopidogrel até 1 ano após procedimento.
Seguimento	3 anos; angiografia de rotina com 6 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : diâmetro mínimo da luz do vaso. <u>Secundários</u> : perda da luz do vaso; taxa de reestenose; percentual da estenose em relação ao diâmetro do vaso; mortalidade global; IAM; revascularização da lesão alvo (isquemia documentada e estenose significativa); e trombose do <i>stent</i> .

SCORPIUS(12)

Método	Ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico (Alemanha), entre dezembro de 2002 e setembro de 2004.
Participantes	190 pacientes com angina estável, instável ou sinais de isquemia, lesão única e nova com extensão ≤ 42 mm em artéria coronária nativa, com diâmetro $\geq 2,5$ e $\leq 3,5$ mm. Homens:mulheres= 122:68 <u>Diabéticos</u> : 100% <u>Exclusão</u> : IAM nas 24h anteriores; fração de ejeção $< 30\%$; lesão ostial, de bifurcação, de TCE não protegido ou vaso com trombo ou calcificação severa; necessidade de tratar outra lesão na mesma ou em outra artéria coronária no mesmo procedimento.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle</u> : Bx-Velocity® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : 100mg de AAS 12h e 300mg de clopidogrel 24h antes da angioplastia e mantido 75mg por 6 meses; inibidor da glicoproteína IIb/IIIa a critério do investigador.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 240 dias de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : perda da luz do vaso no segmento da angioplastia com 8 meses. <u>Secundários</u> : perda da luz do vaso dentro do <i>stent</i> e nas margens proximal e distal; revascularização da lesão ou do vaso alvo (CRVM guiada pela clínica e ICP por reestenose ou oclusão do segmento); taxa reestenose intra- <i>stent</i> ; trombose de <i>stent</i> de forma retrospectiva.

SES-SMART(32)

Método	Ensaio clínico randomizado, uni cego, e multicêntrico (Itália), entre agosto de 2002 e fevereiro de 2003.
--------	---

Participantes	257 pacientes com síndrome coronária aguda, angina estável ou isquemia silenciosa; artéria coronária diâmetro < 2,75mm; lesão única passível de ser coberta por 1 stent < 33mm. Homens:mulheres= 184:73. <u>Diabéticos</u> : 25% <u>Exclusão</u> : IAMCSST; lesão com calcificação severa ou com trombo,e; fração de ejeção < 30.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle</u> : Bx-Sonic® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : AAS e clopidogrel antes do procedimento; inibidor da glicoproteína IIb/IIIa a critério do hemodinamicista; mantido com AAS indefinidamente e clopidogrel por 2 meses.
Seguimento	2 anos; angiografia de rotina com 8 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : taxa de reestenose com 8 meses. <u>Secundários</u> : parâmetros angiográficos de reestenose; mortalidade cardíaca; IAM com e sem Q; AVE; CRVM de emergência e eletiva; ICP na lesão alvo, e: trombose de stent.

SESAMI(31)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, e unicêntrico (Itália).
Participantes	320 pacientes com IAMCSST com sintomas entre 30 minutos e 12 horas; coronárias com diâmetro estimado entre 2,5 e 4mm. Homens:mulheres= 256:64. <u>Diabéticos</u> : 11% <u>Exclusão</u> : choque cardiogênico; discrasia, leucopenia, trombocitopenia, disfunção hepática ou renal; expectativa de vida < 1 ano, e; obstrução em TCE ou enxerto;
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle</u> : Bx-stent® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : 500mg de AAS e beta-bloqueador na sala de emergência; 300mg de clopidogrel imediatamente antes do procedimento.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 1 ano de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : reestenose com 1 ano de seguimento. <u>Secundários</u> : revascularização da lesão e vaso alvo; mortalidade cardíaca, IAM e trombose de <i>stent</i> .

SIRIUS(17)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (Estados Unidos), entre fevereiro e agosto de 2001.
Participantes	1058 pacientes com angina estável, instável ou sinais de isquemia; lesão única e nova em artéria coronária nativa, com extensão entre 15 e 30mm. Homens:mulheres= 755:302 <u>Diabéticos</u> : 26% <u>Exclusão</u> : IAM nas 48h anteriores; fração de ejeção < 25%; lesão ostial, de bifurcação, de TCE não protegida ou com trombo ou calcificação severa.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle</u> : Bx Velocity® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : 325mg de AAS e 300mg de clopidogrel 24h antes da angioplastia, seguido de 75mg por 3 meses; inibidor da glicoproteína IIb/IIIa a critério do investigador.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 240 dias de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : mortalidade cardíaca; IAM com e sem Q; revascularização (CRVM ou ICP) do vaso alvo.

	<u>Secundários:</u> mortalidade global; revascularização (CRVM ou ICP) da lesão alvo; e trombose de <i>stent</i> .
--	--

SPIRIT I(45)

Método	Ensaio clínico randomizado, uni cego, multicêntrico (Europa) entre dezembro de 2003 e abril de 2004.
Participantes	56 pacientes com angina estável, instável ou isquemia silenciosa; lesão única e nova que pudesse ser coberta por 1 <i>stent</i> de até 18mm, em artéria coronária nativa, com diâmetro > 3,0mm. Homens:mulheres= 40:16 <u>Diabéticos:</u> 11% <u>Exclusão:</u> IAM; estenose de TCE não protegido; lesão ostial; calcificação moderada a importante; trombo visível; lesão dentro de 2mm de bifurcação; fração de ejeção < 30%; contraindicação a AAS, heparina, clopidogrel, cobalto, cromo, níquel, tungstênio, everolims.
Intervenções	<u>Grupo experimental:</u> Xience® (<i>stent</i> revestido com everolimus). <u>Grupo controle:</u> Multi-Link Vision® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção:</u> pelo menos 80mg de AAS e 300mg de clopidogrel 24h antes da angioplastia; mantido com 75mg de clopidogrel por 3 meses.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 6 e 12 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários:</u> perda luz intra- <i>stent</i> aos 6 meses. <u>Secundários:</u> desfechos angiográficos; mortalidade cardíaca; IAM com e sem Q; CVRM ou ICP da lesão alvo guiados por isquemia (sintoma de isquemia ou teste funcional positivo)

TAXUS I(14)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, 3 centros (Alemanha), entre outubro de 2000 e março de 2001.
Participantes	61 pacientes com lesão nova ou reestenose com extensão ≤ 12mm, em artéria coronária nativa com diâmetro entre 3 e 3,5mm. Homens:mulheres= 53:8 <u>Diabéticos:</u> 18% <u>Exclusão:</u> IAM; fração ejeção < 30%; AVE nos últimos 6 meses; creatinina > 1,7mg/dl; contraindicação a AAS, clopidogrel ou ticlopidina, e; necessidade > 1 <i>stent</i> .
Intervenções	<u>Grupo experimental:</u> Taxus® (<i>stent</i> revestido com paclitaxel). <u>Grupo controle:</u> NIR <i>stent</i> ® (<i>stent</i> metálico convencional) <u>Cointervenção:</u> 80mg de AAS, ataque de 300mg de clopidogrel e heparina; pacientes foram mantidos com AAS por pelo menos 12 meses e clopidogrel por 6 meses.
Seguimento	3 anos; angiografia de rotina com 6 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários:</u> MACE - mortalidade global, IAM com Q, revascularização vaso alvo e trombose de <i>stent</i> .

TAXUS II(15)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (América do Norte e Europa) entre janeiro de 2001 e 2002.
Participantes	536 pacientes com angina estável, instável ou isquemia silenciosa; lesão única e nova com extensão ≤ 12mm, em artéria coronária nativa com diâmetro entre 3,0 e 3,5mm. Homens:mulheres= 302:234

	<u>Diabéticos</u>: 10,8% <u>Exclusão</u>: angioplastia nos 30 dias anteriores; fração de ejeção < 30%; IAM; lesão de TCE não protegido; necessidade de mais de um <i>stent</i> de 15mm para cobrir toda lesão.
Intervenções	Grupo experimental: Taxus-SR® e Taxus-MR® (<i>stent</i> revestido com paclitaxel com liberação lenta e moderada). Grupo controle: NIR <i>stent</i>® (<i>stent</i> metálico convencional) Cointervenção: 75mg de AAS e 300mg de clopidogrel pelo menos 4h antes da angioplastia; mantidos com 75mg de AAS indefinidamente e 75mg de clopidogrel (ticlopidina 250mg 2x/dia) por pelo menos 6 meses.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 6 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u>: percentual do volume do <i>stent</i> obstruído por hiperplasia intimal com 6 meses de seguimento. <u>Secundários</u>: mortalidade cardíaca, IAM com e sem Q, cirurgia, revascularização do vaso alvo .

TAXUS IV(19)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (Estados Unidos), entre março e julho de 2002.
Participantes	1314 pacientes com angina estável, instável ou isquemia provocada; lesão única e nova com extensão entre 10 e 28mm, devendo ser coberta por um <i>stent</i> em artéria coronária nativa, com diâmetro entre 2,5 e 3,75mm. Homens:mulheres= 947:367 <u>Diabéticos</u>: 32,3% <u>Exclusão</u>: braquiterapia intravascular; IAM 72h antes do recrutamento; fração de ejeção < 25%; discrasia sanguínea; alergia ou contraindicação AAS, tienopiridínicos, paclitaxel ou contraste iodado; creatinina > 2mg/dl; contagem leucócitos < 3500/mm³ ou de plaquetas < 100mil/mm³; gravidez ou amamentação; expectativa de vida < 24 meses; lesão em TCE, ostial, ou de bifurcação; excessiva calcificação, angulação ou tortuosidade; oclusão crônica.
Intervenções	Grupo experimental: Taxus ® (<i>stent</i> revestido com paclitaxel). Grupo controle: Express® (<i>stent</i> metálico convencional) Cointervenção: 325mg de AAS e 300mg de clopidogrel pelo menos 4h antes da angioplastia; mantidos com 325mg de AAS indefinidamente e 75mg de clopidogrel por 6 meses.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 9 meses de seguimento nos primeiros 536 pacientes.
Desfechos	<u>Primários</u>: revascularização vaso alvo guiada por isquemia aos 9 meses (estenose > 50% e alteração ECG em repouso ou teste provocativo positivo ou estenose > 70%). <u>Secundário</u>: revascularização da lesão alvo e de outras lesões; IAM; mortalidade global; eventos cardíacos adversos (mortalidade cardíaca, IAM e revascularização do vaso alvo) e trombose de <i>stent</i>.

TAXUS V(18)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico, entre fevereiro de 2003 e março de 2004.
Participantes	1156 pacientes com angina estável, instável ou isquemia em teste provocativo; lesão única e nova com extensão entre 10 e 46mm e vaso com diâmetro entre 2,25 e 4mm. Homens:mulheres= 803:353 <u>Diabéticos</u> : 30% <u>Exclusão</u> : braquiterapia intravascular; IAM 72h antes do recrutamento; fração de ejeção < 25%; AVE nos últimos 6 meses; CRVM planejada nos 9 meses seguintes; discrasia sanguínea; alergia ou contraindicação AAS, tienopiridinos, paclitaxel ou contraste iodado; creatinina > 2mg/dl; gravidez; leucopenia; trombocitopenia ou trombocitose; expectativa de vida < 24 meses; procedimento que necessite suspensão da antiagregação plaquetárias nos 6 meses seguintes; lesão de TCE ou ostial; excessiva calcificação, angulação ou tortuosidade, ou; oclusão crônica.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Taxus® (stent revestido com paclitaxel). <u>Grupo controle</u> : Express® (stent metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : 325mg de AAS e 300mg de clopidogrel; pacientes foram mantidos com AAS indefinidamente e clopidogrel por pelo menos 6 meses.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 9 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : revascularização vaso alvo guiado por isquemia aos 9 meses. <u>Secundários</u> : MACE (mortalidade global, IAM com e sem Q, cirurgia cardíaca de emergência, revascularização do vaso alvo), reestenose (estenose > 50%).

TAXUS VI(46)

Método	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico (Europa).
Participantes	446 pacientes com evidência de isquemia miocárdica, lesão coronária nova e única com extensão entre 18 e 40mm, que pudesse ser coberta por até 2 stents e em artérias com diâmetro entre 2,5 e 3,75mm. Homens:mulheres= 340:106 <u>Diabéticos</u> : 20% <u>Exclusão</u> : IAM recente; disfunção grave do ventrículo esquerdo; lesão em TCE; lesão ostial; oclusão total, ou; lesão de bifurcação.
Intervenções	<u>Grupo experimental</u> : Taxus® (stent revestido com paclitaxel). <u>Grupo controle</u> : Express® (stent metálico convencional) <u>Cointervenção</u> : 75mg de AAS, 300mg de clopidogrel e heparina; 325mg AAS mantidos indefinidamente e 75mg de clopidogrel por pelo menos 6 meses; uso do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa a critério do investigador.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 9 meses de seguimento.
Desfechos	<u>Primários</u> : revascularização do vaso alvo aos 9 meses de seguimento. <u>Secundários</u> : MACE (mortalidade global, IAM com Q e sem Q, revascularização da lesão alvo).

THYPOON(29)

Método	Ensaio clínico randomizado, uni cego, multicêntrico (Europa) entre outubro de 2003 e outubro de 2005.
Participantes	712 pacientes com IAMCSST com sintomas iniciados <12h do procedimento; diâmetro da artéria entre 2,25 e 3,5mm e lesão < 30mm de extensão Homens:mulheres= 558:154 <u>Diabéticos</u> : 16% <u>Exclusão</u> : fibrinolítico; insuficiência cardíaca aguda; fração ejeção prévia < 30%; IAM prévio; expectativa de vida < 1 ano.

Intervenções	<u>Grupo experimental:</u> Cypher® (<i>stent</i> revestido com sirolimus). <u>Grupo controle:</u> Qualquer <i>stent</i> convencional disponível. <u>Cointervenção:</u> AAS, heparina e clopidogrel antes do procedimento; dupla antiagregação plaquetária por 6 meses, seguido de AAS indefinidamente.
Seguimento	5 anos; angiografia de rotina com 8 meses de seguimento em 200 pacientes.
Desfechos	<u>Primários:</u> revascularização do vaso alvo; IAM, e; morte relacionada ao vaso alvo com 1 ano. <u>Secundários:</u> taxa sucesso tratamento da lesão (estenose residual < 50% + fluxo TIMI III) na angiografia de controle com 8 meses.

7. GRÁFICOS DE FUNIL

Figura 62 – Gráfico de funil: mortalidade global tardia em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.

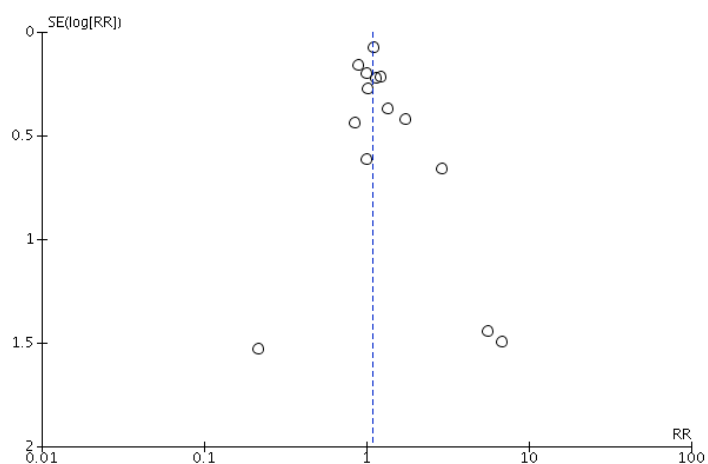


Figura 63 – Gráfico de funil: infarto agudo do miocárdio tardio em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.

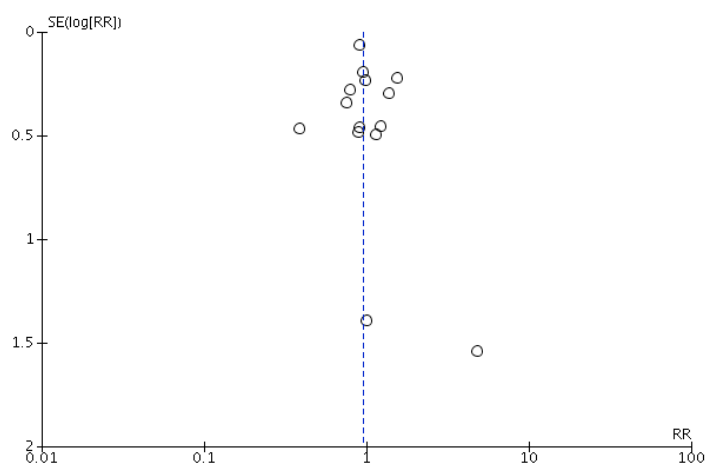


Figura 64 - Gráfico de funil: IAMCSST tardio em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.

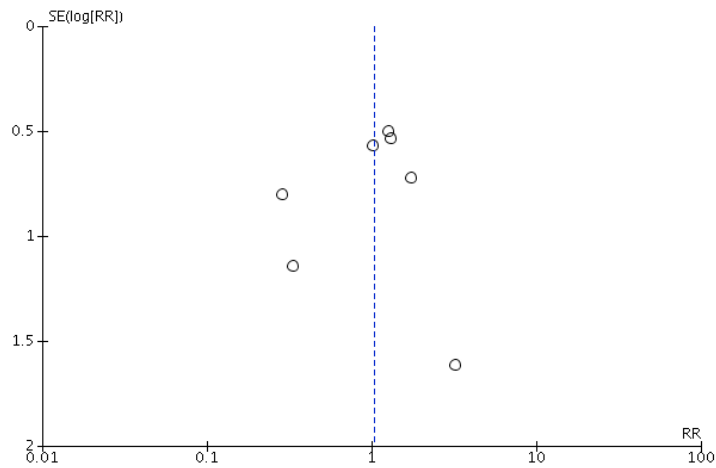


Figura 65 - Gráfico de funil: IAMSSST tardio em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.

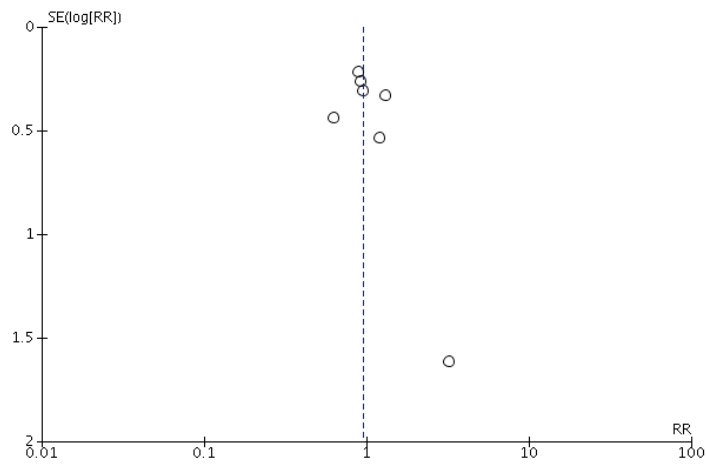


Figura 66 - Gráfico de funil: revascularização do miocárdio tardia em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.

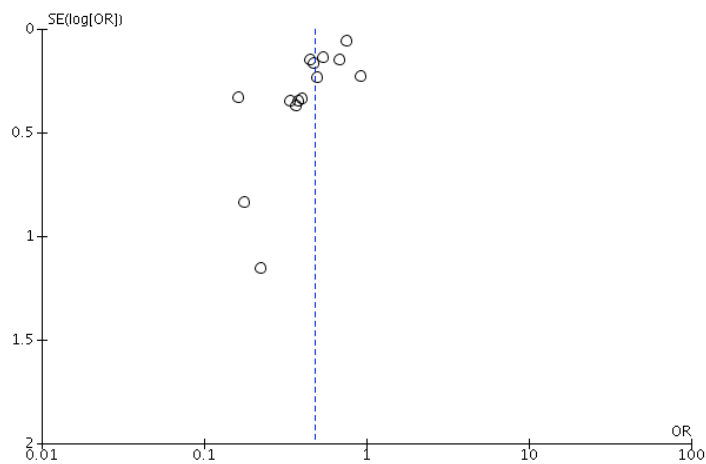


Figura 67 - Gráfico de funil: Cirurgia de revascularização em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.

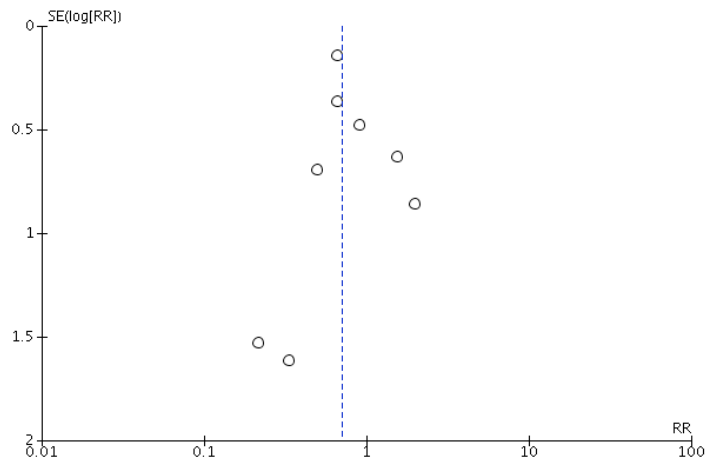


Figura 68 - Gráfico de funil: ICP em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.

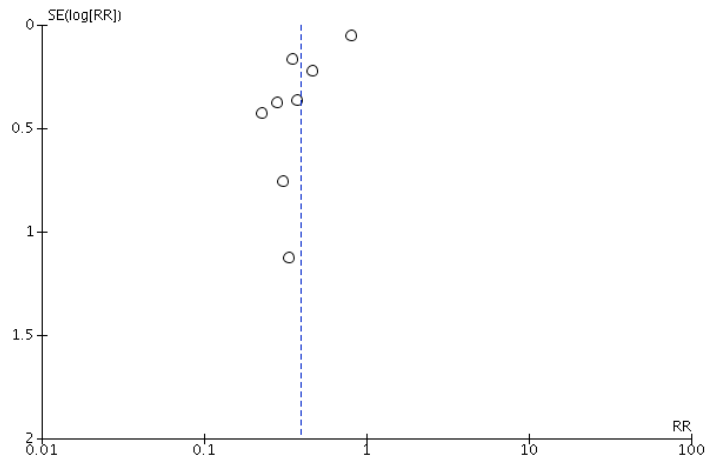


Figura 69 - Gráfico de funil: Trombose intra-*stent* tardia em pacientes com DAC, *stent* farmacológico versus convencional.

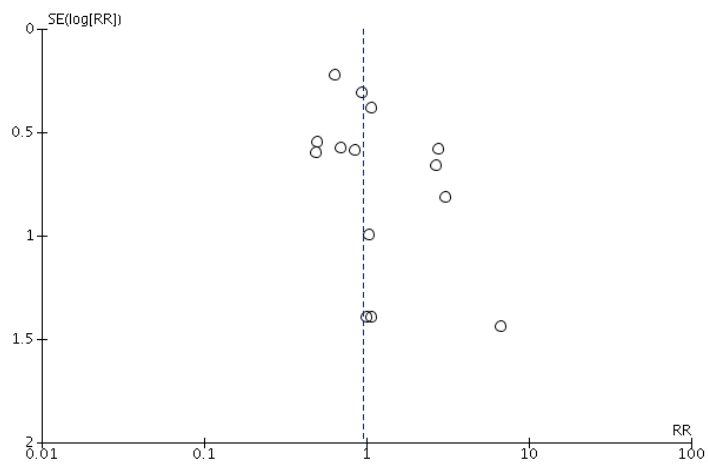


Figura 70 - Gráfico de funil: Mortalidade global tardia em pacientes diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.

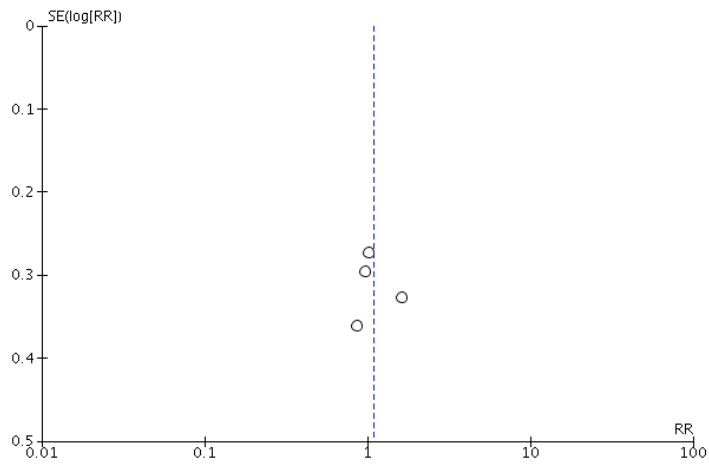


Figura 71 - Gráfico de funil: IAM tardio em pacientes diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.

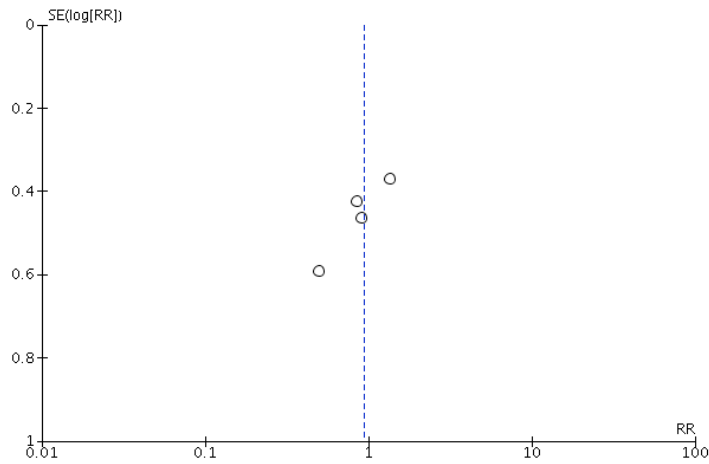


Figura 72- Gráfico de funil: Revascularização miocárdica em pacientes diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.

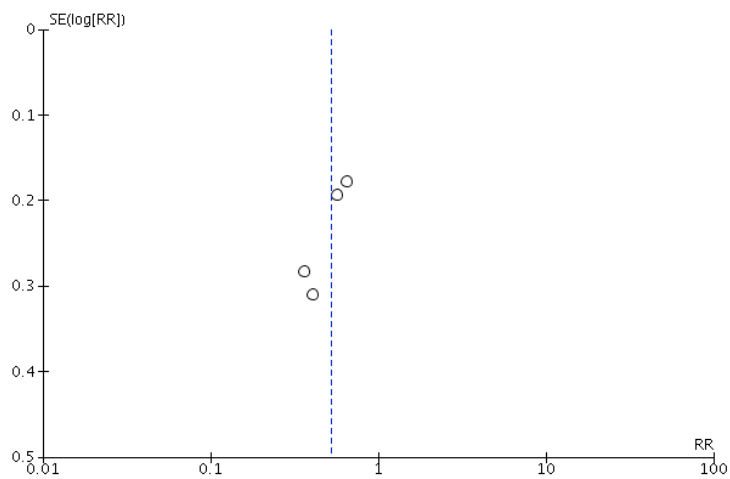


Figura 73 - Gráfico de funil: Trombose intra-stent tardia em pacientes diabéticos, *stent* farmacológico versus convencional.

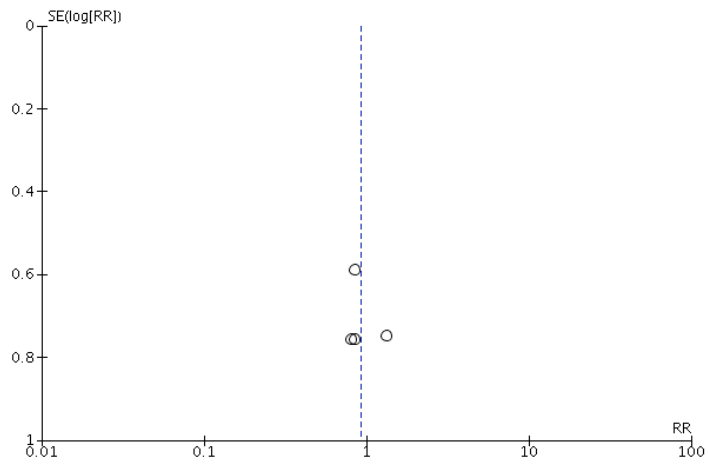


Figura 74 - Gráfico de funil: Mortalidade global tardia em pacientes com IAMCSST, *stent* farmacológico versus convencional.

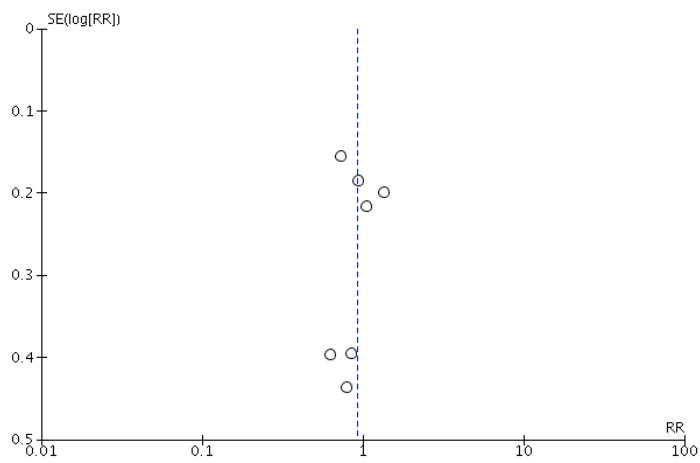


Figura 75 - Gráfico de funil: IAM tardio em pacientes com IAMCSST, *stent* farmacológico versus convencional.

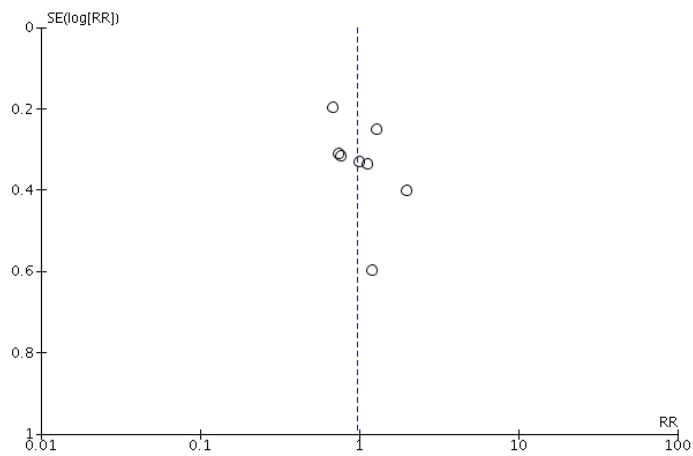


Figura 76 - Gráfico de funil: Revascularização miocárdica tardia em pacientes com IAMCSST não submetidos a coronariografia de rotina, stent farmacológico versus convencional.

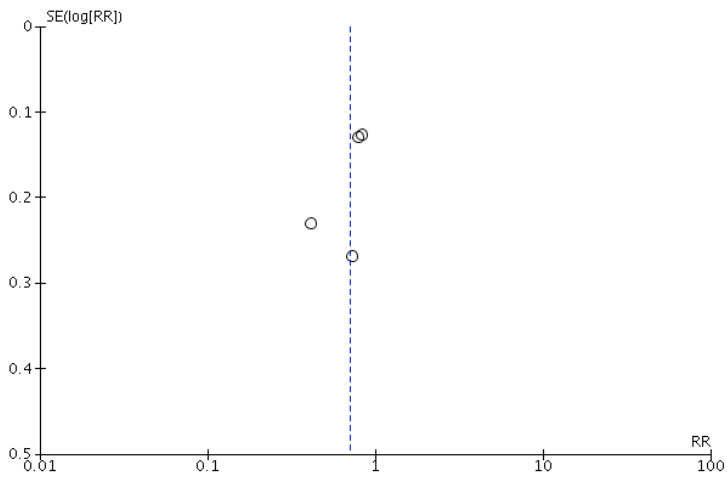


Figura 77 - Gráfico de funil: Revascularização tardia nos pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.

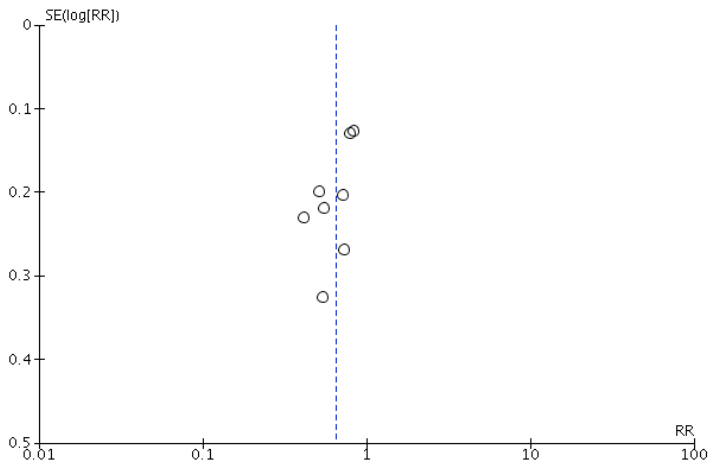


Figura 78 - Gráfico de funil: Trombose intra-stent tardia em pacientes com IAMCSST, stent farmacológico versus convencional.

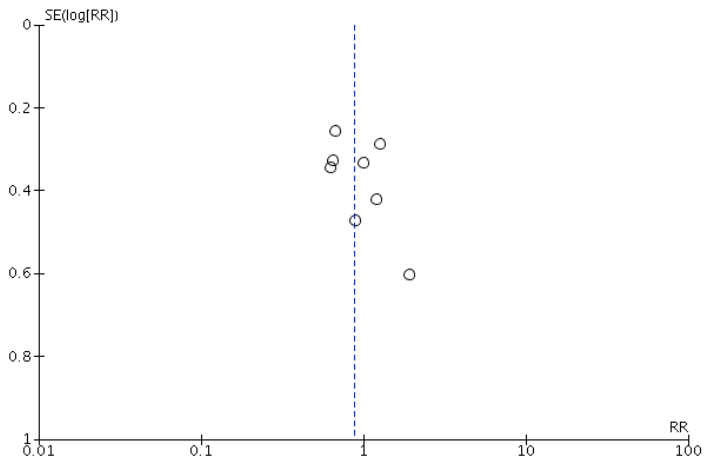


Figura 79 - Gráfico de funil: Mortalidade global tardia em pacientes com vasos de fino calibre, *stent* farmacológico versus convencional.

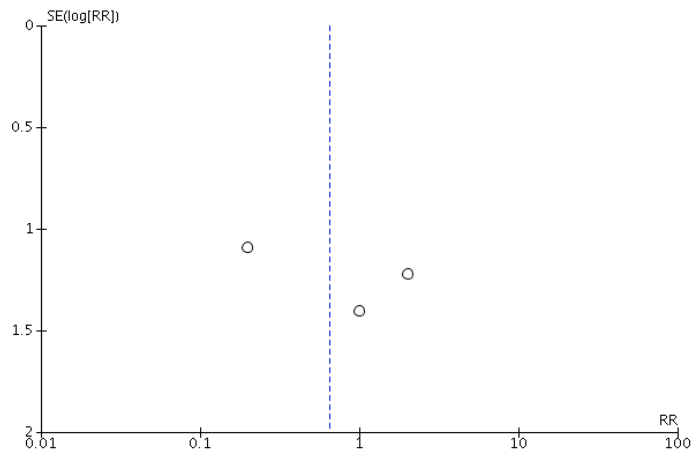


Figura 80 - Gráfico de funil: IAM tardio em pacientes com vasos de fino calibre, *stent* farmacológico versus convencional.

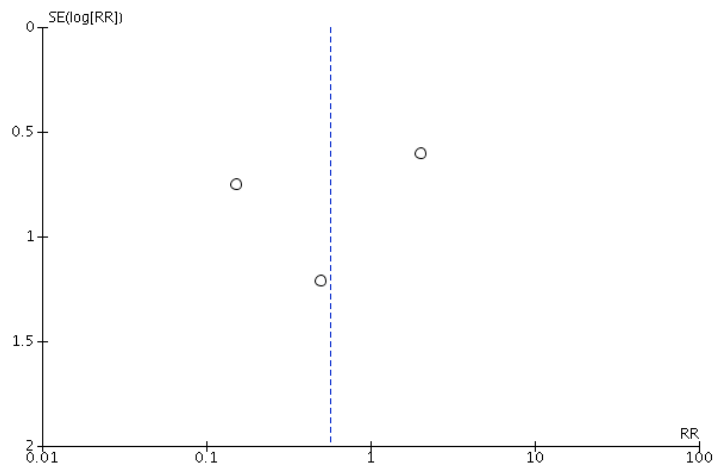


Figura 81 - Gráfico de funil: Revascularização miocárdica tardia em pacientes com vasos de fino calibre, *stent* farmacológico versus convencional.

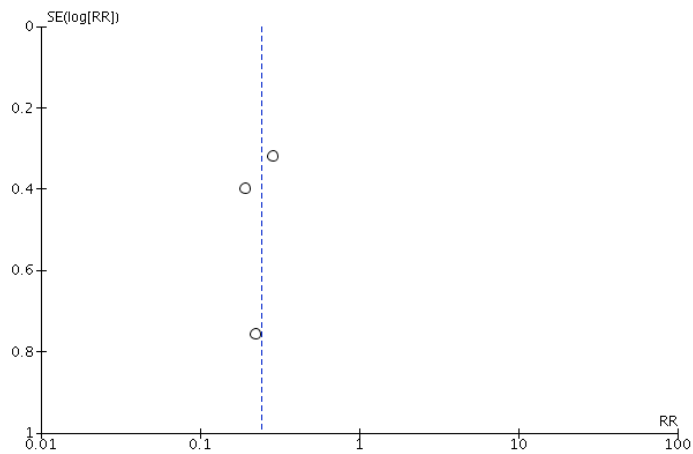
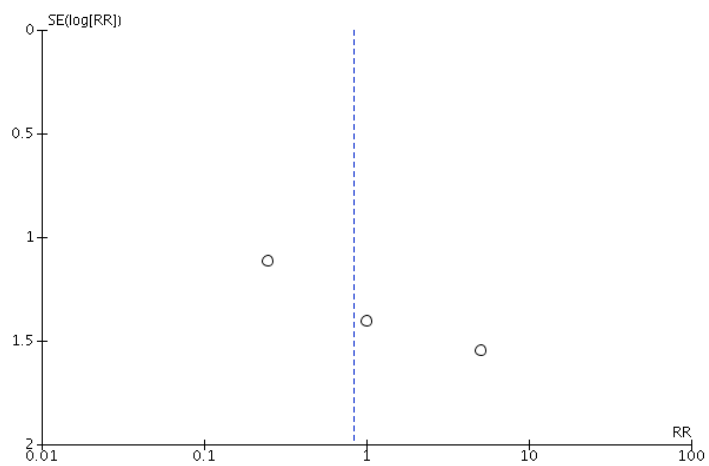


Figura 82 - Gráfico de funil: Trombose intra-stent tardia em pacientes com vasos de fino calibre, *stent* farmacológico versus convencional.



8. REFERÊNCIAS

1. Procedimentos hospitalares do SUS. [Internet]. 2017. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qgbr.def>.
2. Morrow DA, Boden WE. Stable ischemic heart disease. In: Saunders E, editor. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 20 ed. Philadelphia 2012. p. 1182-244.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. New England Journal of Medicine. 1994;331(8):496-501.
4. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. New England Journal of Medicine. 1994;331(8):489-95.
5. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2002;40(12):2082-9.
6. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2010(5):Cd004587.
7. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2012;172(8):611-21; discussion 21-2.
8. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2016;375(13):1242-52.
9. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. Circulation. 2006;114(8):798-806.
10. Lemos PA, Moulin B, Perin MA, Oliveira LA, Arruda JA, Lima VC, et al. Randomized evaluation of two drug-eluting stents with identical metallic platform and biodegradable polymer but different agents (paclitaxel or sirolimus) compared against bare stents: 1-year results of the PAINT trial. Catheter Cardiovasc Interv. 2009;74(5):665-73.
11. Suttrop MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. Circulation. 2006;114(9):921-8.
12. Baumgart D, Klauss V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. J Am Coll Cardiol. 2007;50(17):1627-34.

13. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention*. 2005;1(1):58-65.
14. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107(1):38-42.
15. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108(7):788-94.
16. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, Klovgaard L, Jorgensen E, Aljabbari S, et al. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):449-55.
17. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
18. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294(10):1215-23.
19. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109(16):1942-7.
20. Maresta A, Varani E, Balducelli M, Varbella F, Lettieri C, Uguccioni L, et al. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol*. 2008;101(11):1560-6.
21. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112(14):2175-83.
22. Feinberg J, Nielsen EE, Greenhalgh J, Hounscome J, Sethi NJ, Safi S, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:Cd012481.
23. Dirksen MT, Vink MA, Suttrop MJ, Tijssen JG, Patterson MS, Slagboom T, et al. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention*. 2008;4(1):64-70.
24. Raber L, Kelbaek H, Taniwaki M, Ostojic M, Heg D, Baumbach A, et al. Biolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: two-year clinical results of the COMFORTABLE AMI trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(3):355-64.
25. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, et al. The EXAMINATION trial (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction): 2-year results from a multicenter randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):64-71.

26. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1030-9.
27. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1105-13.
28. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, Suraphakdee N, Putter H, Dijkstra J, et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):618-26.
29. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1093-104.
30. Wijnbergen I, Helmes H, Tijssen J, Brueren G, Peels K, van Dantzig JM, et al. Comparison of drug-eluting and bare-metal stents for primary percutaneous coronary intervention with or without abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: DEBATER: the Eindhoven reperfusion study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):313-22.
31. Menichelli M, Parma A, Pucci E, Fiorilli R, De Felice F, Nazzaro M, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1924-30.
32. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *Jama*. 2004;292(22):2727-34.
33. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1110-5.
34. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362(9390):1093-9.
35. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2496-507.
36. Wang XZ, Xu K, Li Y, Jing QM, Liu HW, Zhao X, et al. Comparison of the efficacy of drug-eluting stents versus bare-metal stents for the treatment of left main coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(6):721-6.
37. Pinto DS, Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, et al. Impact of routine angiographic follow-up on the clinical benefits of paclitaxel-eluting stents: results from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):32-6.
38. Uchida T, Popma J, Stone GW, Ellis SG, Turco MA, Ormiston JA, et al. The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):403-11.
39. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes

mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *Bmj*. 2012;345:e5170.

40. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.

41. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *Jama*. 2012;308(8):777-87.

42. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, Clemmensen P, Klovgaard L, Kaltoft A, et al. Drug-eluting versus bare metal stents in patients with st-segment-elevation myocardial infarction: eight-month follow-up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) trial. *Circulation*. 2008;118(11):1155-62.

43. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9852):1482-90.

44. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.

45. Tsuchida K, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, Zeiher AM, et al. One-year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary narrowings (The SPIRIT FIRST Trial). *EuroIntervention*. 2005;1(3):266-72.

46. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112(21):3306-13.