



NATS - SPDM
Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina

Stent farmacológico comparado com não-farmacológico para pacientes com síndrome coronariana aguda: síntese de evidências

Rafael Leite Pacheco, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Maykon Anderson Pires de
Novais, Paola Zucchi

NATS-SPDM

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

São Paulo, 22 de abril de 2022.

1) Contexto

As síndromes coronarianas agudas são causadas por um súbito bloqueio do sangue fornecido ao músculo cardíaco [AHA 2021]. A intervenção coronariana percutânea é frequentemente utilizada para a síndrome coronária aguda, mas o tipo de *stent* é motivo de divergência na literatura e em diversas recomendações devido a diferença de custo entre a opção farmacológica e a de metal (não-farmacológica) [AHA 2021]. A discussão sobre a custo-efetividade da alternativa farmacológica é ainda mais incerta no caso de angina estável ou doença arterial crônica, pois a alta prevalência dessas condições faz com que a utilização de alternativas mais custosas seja mais onerosa para o sistema de saúde.

Deste modo, a avaliação criteriosa das evidências científicas, a consideração da avaliação de agências de avaliação de tecnologias e considerações sobre a custo-efetividade da intervenção são fundamentais para uma tomada de decisão que garanta a eficiência dos sistemas de saúde.

2) Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança do uso do *stent* farmacológico comparado ao não-farmacológico no tratamento de síndrome coronariana aguda.

3) Métodos

3.1 Local e desenho do estudo

Síntese de evidências realizada no núcleo de avaliação de tecnologias da Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina (SPDM). Esta síntese de evidências foi baseada na diretriz para o desenvolvimento de pareceres técnicos-científicos do Ministério da Saúde do Brasil [Ministério da Saúde 2021].

3.2 Critério de inclusão de estudos

(a) Tipo de participante

Pacientes com quadro clínico de síndrome coronariana aguda (SCA) com indicação para realizada de intervenção invasiva aguda.

(b) Tipo de intervenção

Qualquer *stent* farmacológico, independentemente de tipo, dose ou fabricante.

(c) Tipo de comparador

Qualquer *stent* não farmacológico, independentemente do tipo, material ou fabricante.

(d) Tipo de estudos

Para incluir estudos nesta síntese, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma revisão sistemática Cochrane atualizada e de boa qualidade seguindo a ferramenta AMSTAR-2 [Shea 2017] que contemplasse o PICO do PTC, os resultados do PTC deveriam ser focados nos resultados desta revisão sistemática.

Na ausência de revisões sistemáticas Cochrane atualizadas que contemplassem adequadamente o PICO, seriam consideradas revisões sistemáticas de alta qualidade publicadas em outros periódicos científicos.

Na ausência de qualquer revisão sistemática de alta qualidade seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle), estudos de coorte experimental sem grupo controle (estudos de fase 1 ou 2).

3.3 Desfechos

(a) Primários

- Mortalidade por todas as causas
- Eventos adversos graves

(b) Secundários

- Eventos cardiovasculares maiores
- Mortalidade cardiovascular
- Infarto do miocárdio

3.4 Busca por estudos

(a) Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Buscas adicionais foram realizadas na base de literatura cinzenta OpenGrey (<https://opengrey.eu>).

As estratégias de buscas completas foram realizadas em 22 de abril de 2022 e estão disponíveis no **Suplemento 1**.

(b) Busca manual

Também foram realizadas buscas manuais na lista de referência de estudos incluídos e outras referências relevantes.

3.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016]. Qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

3.6 Avaliação crítica dos estudos incluídos

Planejou-se avaliar a qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisão sistemática: AMSTAR-2 [Shea 2017];
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2018];
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I [Sterne 2016];
- Estudo longitudinal observacional comparativo (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Sterne 2016].

3.7 Apresentação dos resultados

Planejou-se apresentar a estimativa dos desfechos dos estudos incluídos de maneira narrativa. Os dados dos desfechos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito relatadas (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança (intervalos de confiança e valores de p).

3.8 Avaliação da certeza do conjunto das evidências obtidas

No caso da disponibilidade de avaliação da certeza das evidências em alguma revisão sistemática de alta qualidade incluída com base na ferramenta AMSTAR-2, planejou-se relatar a certeza desta revisão. Caso contrário, uma nova avaliação seria realizada utilizando a metodologia GRADE [Guyatt 2008].

4) Resultados

4.1 Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram um total de **235** referências. Após o processo de seleção, uma revisão sistemática Cochrane foi identificada e incluída [Feinberg 2017]. Como a revisão sistemática foi considerada de alta qualidade pela ferramenta AMSTAR-2 (**Quadro 2**), os resultados deste parecer foram baseados nela.

4.2 Caracterização da revisão sistemática incluída

O **Quadro 1** apresenta as principais características da revisão sistemática incluída.

Quadro 1. Características da revisão sistemática incluída

Autor, ano	Comparação	Estudos incluídos	Desfechos de interesse incluídos	Avaliação do risco de viés	Avaliação da certeza da evidência
Feinberg 2017	P: pacientes com síndrome coronariana aguda I: Stent farmacológico C: Stent não-farmacológico	25 ensaios clínicos randomizados (n = 12,503 pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidade por todas as causas ● Eventos adversos graves ● Eventos cardiovasculares maiores ● Mortalidade cardiovascular ● Infarto do miocárdio 	Tabela de risco de viés da Cochrane	GRADE

4.3 Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída

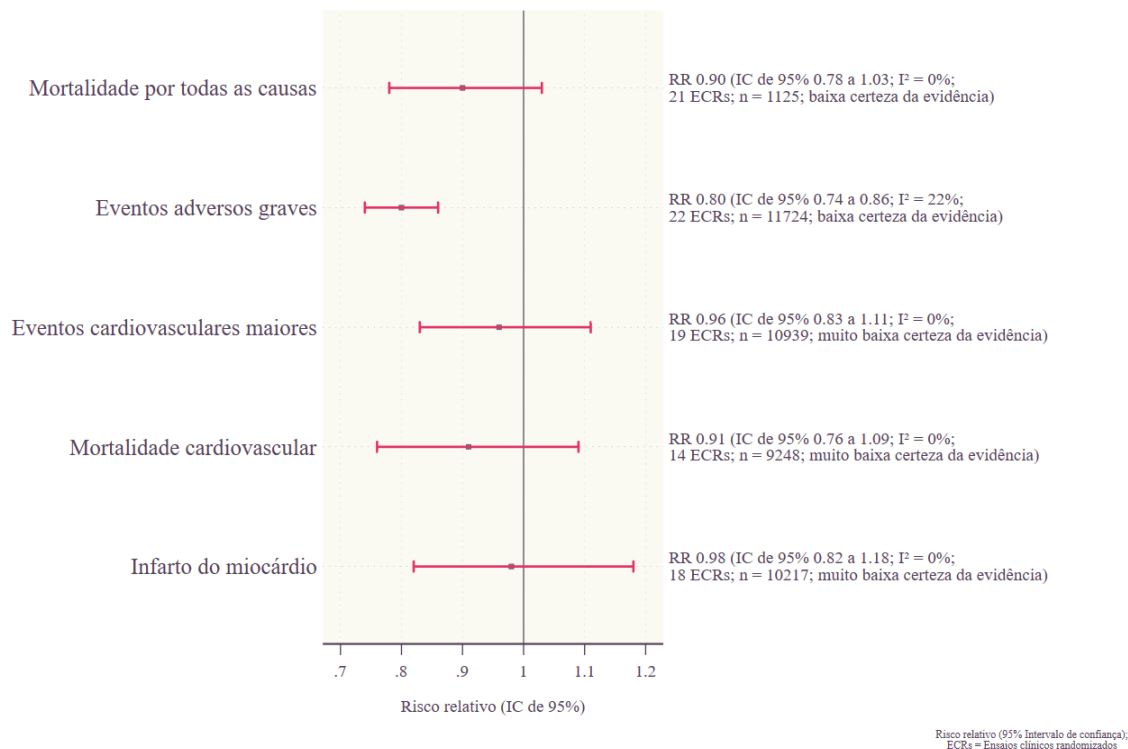
O **Quadro 2** apresenta a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída por domínio da ferramenta AMSTAR-2.

Item do AMSTAR-2	Feinberg 2017
(1) questões de pesquisa e critérios de inclusão das revisões incluindo os componentes do PICO;	Sim
(2) disponibilidade de um projeto a priori;	Sim
(3) justificativa para a escolha dos desenhos e estudo incluídos;	Sim
(4) estratégias de busca;	Sim
(5) processo de seleção dos estudos com dupla checagem;	Sim
(6) processo de extração de dados com dupla checagem;	Sim
(7) lista de estudos excluídos e motivo da exclusão;	Sim
(8) características dos estudos incluídos;	Sim
(9) métodos para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos;	Sim
(10) relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos;	Sim
(11) métodos para síntese quantitativa;	Sim
(12) avaliação do impacto do risco de viés nos resultados das sínteses;	Sim
(13) consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados;	Sim
(14) discussão e explicações sobre a heterogeneidade;	Sim
(15) investigação do viés de publicação	Sim
(16) relato do conflito de interesse dos autores da revisão.	Sim
Confiança final dos resultados	Alta

4.4 Efeitos da intervenção e certeza final das evidências

Os efeitos da intervenção relatados pela revisão sistemática incluída [Feinberg 2017] e a avaliação da certeza da evidência com base na metodologia GRADE estão apresentados na **Figura 1**. Os intervalos de confiança representam os resultados de cada metanálise apresentada pela revisão sistemática.

Figura 1. Efeito da intervenção (resultados da revisão sistemática Feinberg 2017) e avaliação da certeza da evidência com base na metodologia GRADE. Comparação: ***Stent farmacológico vs stent de metal para pacientes com síndrome coronariana aguda.***



5) Discussão

5.1 Síntese dos achados

Esta síntese de evidências incluiu uma revisão sistemática Cochrane de alta qualidade que avaliou o efeito do *stent* farmacológico em comparação com *stent* de metal para pacientes com síndrome coronariana aguda.

Os resultados indicam que a utilização de *stent* farmacológico pode levar a menos eventos adversos graves, sem aumentar o risco de mortalidade por todas as causas (**Figura 1**). No entanto, ressalta-se que a certeza da evidência foi considerada de baixa certeza, devido a imprecisão das estimativas e ao alto risco de viés de performance dos estudos incluídos [Feinberg 2021]. Um resultado com baixa certeza da evidência significa que estudos futuros ainda podem mudar substancialmente a conclusão da revisão sistemática [Djulbegovic 2022]. Deste modo, deve-se reconhecer que mesmo sendo um assunto estudado amplamente em ensaios clínicos randomizados, ainda existem incertezas importantes sobre a comparação de *stent* farmacológico versus *stent* de metal.

5.2 Avaliação de agências de tecnologias em saúde

(a) National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE realizou uma avaliação da tecnologia (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/chapter/Recommendations#drug-eluting-stents-in-primary-pci>) para a mesma indicação desta síntese em Julho de 2008 (atualizada em Novembro de 2020).

Para pacientes com **infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST ou angina instável** recomendou-se a utilização de *stents* farmacológicos pois são menos suscetíveis a falhas em termos de necessidade de nova intervenção ou recorrência da obstrução.

Para pacientes **com angina estável**, recomendou-se o uso de *stents* farmacológicos apenas se: (1) a artéria alvo possuir < 3mm ou a lesão possuir >15mm; e (2) a diferença de preço entre as duas alternativas for de menos de 300 libras.

(b) Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus (Conitec)

Em recomendação de 2014 (<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/StentFarmacologico-FINAL.pdf>), a Conitec recomendou a incorporação ao SUS *stent* farmacológico para pacientes com **doença arterial coronariana** diabéticos e com (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de tabela do *stent* convencional, que é R\$ 2.034,50.

5.3 Limitações desta síntese

Esta síntese possui as limitações decorrentes do conjunto de evidências disponíveis na literatura. Muitos ensaios clínicos possuem população heterogênea e com foco em pacientes com **síndrome coronariana aguda**.

Ressalta-se que a maior parte dos estudos possuem financiamento das indústrias fabricantes / detentoras de registro dos *stents* farmacológicos.

6) Conclusão

Com base em resultado de uma revisão Cochrane com alta qualidade metodológica, esta síntese de evidências identificou que, em pacientes com **síndrome coronariana aguda**, a utilização de *stent* farmacológico pode levar a menos eventos adversos graves, sem aumentar o risco de mortalidade por todas as causas. No entanto, ressalta-se que a certeza da evidência foi considerada de baixa certeza devido a imprecisão das estimativas e ao alto risco de viés de

performance dos estudos incluídos. Portanto, estudos futuros podem mudar substancialmente esta recomendação.

O NICE recomendou a utilização de *stents* farmacológicos para pacientes com **síndrome coronariana aguda**. Para pacientes com **angina estável**, a recomendação foi condicionada ao tamanho da lesão (1) a artéria alvo possuir < 3mm ou a lesão possuir >15mm; e à aproximação de custos entre a alternativa farmacológica e de metal. Por fim, devido à alta prevalência da condição, **a recomendação desta intervenção deve considerar aspectos econômicos para garantir a eficiência do sistema de saúde.**

7) Referências

Djulgovic B, Ahmed MM, Hozo I, Koletsi D, Hemkens L, Price A, Riera R, Nadanovsky P, Dos Santos APP, Melo D, Pathak R, Pacheco RL, Fontes LE, Miranda E, Nunan D. High quality (certainty) evidence changes less often than low-quality evidence, but the magnitude of effect size does not systematically differ between studies with low versus high-quality evidence. *J Eval Clin Pract*. 2022 Jan 28. doi: 10.1111/jep.13657.

Feinberg J, Nielsen EE, Greenhalgh J, Hounsome J, Sethi NJ, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 23;8(8):CD012481. doi: 10.1002/14651858.CD012481.pub2.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2018]. The Cochrane Collaboration, 2018. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. [Acessado em 30 de setembro de 2020],

Ministério da Saúde do Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that

include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Sterne JAC, Herñan MA, Reeves BC, Savoic J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355:i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

Writing Committee Members, Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2022 Jan-Feb;16(1):54-122. doi: 10.1016/j.jcct.2021.11.009. [AHA 2021]

Suplemento 1. Estrategia de busca para cada base dados (22/04/2022)

Base de dados	Estrategia de busca	Hits
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] explode all trees #2 (Drug-Eluting Stents) OR (Drug Eluting Stents) OR (Stents, Drug-Eluting) OR (Stents, Drug Eluting) OR (Drug-Eluting Stent) OR (Drug Eluting Stent) OR (Stent, Drug-Eluting) OR (Drug-Coated Stents) OR (Drug Coated Stents)	16

	<p>OR (Stents, Drug-Coated) OR (Stents, Drug Coated) OR (Drug-Coated Stent) OR (Drug Coated Stent) OR (Stent, Drug-Coated)</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees</p> <p>#4 (Acute Coronary Syndrome) OR (Acute Coronary Syndromes) OR (Coronary Syndrome, Acute) OR (Coronary Syndromes, Acute) OR (Syndrome, Acute Coronary) OR (Syndromes, Acute Coronary)</p> <p>#5 #1 OR #2</p> <p>#6 #3 OR #4</p> <p>#7 #5 AND #6</p> <p>#7 in Cochrane reviews</p>	
Embase	<p>#1 'drug eluting stent'/exp OR (Drug-Eluting Stents) OR (Drug Eluting Stents) OR (Stents, Drug-Eluting) OR (Stents, Drug Eluting) OR (Drug-Eluting Stent) OR (Drug Eluting Stent) OR (Stent, Drug-Eluting) OR (Drug-Coated Stents) OR (Drug Coated Stents) OR (Stents, Drug-Coated) OR (Stents, Drug Coated) OR (Drug-Coated Stent) OR (Drug Coated Stent) OR (Stent, Drug-Coated)</p> <p>#2 'acute coronary syndrome'/exp OR (Acute Coronary Syndrome) OR (Acute Coronary Syndromes) OR (Coronary Syndrome, Acute) OR (Coronary Syndromes, Acute) OR (Syndrome, Acute Coronary) OR (Syndromes, Acute Coronary)</p> <p>#3 ('systematic review' OR 'meta-analysis') AND [review]/lim OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'biomedical technology assessment'/exp OR 'biomedical technology assessment' OR 'network meta- analysis'/exp OR 'network meta-analysis' OR ((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((pool* NEAR/3 analy*):ti,ab,kw) OR 'data synthes*':ti,ab,kw OR 'data extraction*':ti,ab,kw OR 'data abstraction*':ti,ab,kw OR 'handsearch*':ti,ab,kw OR 'hand search*':ti,ab,kw OR 'mantel haenszel':ti,ab,kw OR 'peto':ti,ab,kw OR 'der simonian':ti,ab,kw OR 'dersimonian':ti,ab,kw OR 'fixed effect*':ti,ab,kw OR 'latin square*':ti,ab,kw OR 'met analy*':ti,ab,kw OR 'metanaly*':ti,ab,kw OR 'technology assessment*':ti,ab,kw OR 'hta':ti,ab,kw OR 'htas':ti,ab,kw OR 'technology overview*':ti,ab,kw OR 'technology appraisal*':ti,ab,kw OR 'meta regression*':ti,ab,kw OR 'metaregression*':ti,ab,kw OR 'meta- analy*':ti,ab,kw,ok OR 'metaanaly*':ti,ab,kw,ok OR 'systematic</p>	181

	<p>review*':ti,ab,kw,ok OR 'biomedical technology assessment*':ti,ab,kw,ok OR 'bio-medical technology assessment*':ti,ab,kw,ok OR medline:ti,ab,ok OR cochrane:ti,ab,ok OR pubmed:ti,ab,ok OR medlars:ti,ab,ok OR embase:ti,ab,ok OR cinahl:ti,ab,ok OR cochrane OR 'health near/2 technology assessment' OR 'evidence report' OR ((comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw,ok) OR 'outcomes research':ti,ab,kw,ok OR 'relative effectiveness':ti,ab,kw,ok OR (((('indirect' OR 'indirect treatment' OR 'mixed-treatment' OR 'bayesian') NEAR/3 comparison*):ti,ab,kw,ok) OR 'meta-analysis'/dm OR 'systematic review'/dm OR ((multi* NEAR/3 treatment NEAR/3 comparison*):ti,ab,kw,ok) OR ((mixed NEAR/3 treatment NEAR/3 ('meta analy*' OR metaanaly*)):ti,ab,kw,ok) OR (umbrella:ti,ab,kw,ok AND review*':ti,ab,kw,ok) OR ((multi* NEAR/2 paramet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) OR ((multiparamet* NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok) OR (('multi paramet*' NEAR/2 evidence NEAR/2 synthesis):ti,ab,kw,ok)</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p> <p>#5 #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
MEDLINE	<p>#1 "Drug-Eluting Stents"[Mesh] OR (Drug-Eluting Stents) OR (Drug Eluting Stents) OR (Stents, Drug-Eluting) OR (Stents, Drug Eluting) OR (Drug-Eluting Stent) OR (Drug Eluting Stent) OR (Stent, Drug-Eluting) OR (Drug-Coated Stents) OR (Drug Coated Stents) OR (Stents, Drug-Coated) OR (Stents, Drug Coated) OR (Drug-Coated Stent) OR (Drug Coated Stent) OR (Stent, Drug-Coated)</p> <p>#2 "Acute Coronary Syndrome"[Mesh] OR (Acute Coronary Syndrome) OR (Acute Coronary Syndromes) OR (Coronary Syndrome, Acute) OR (Coronary Syndromes, Acute) OR (Syndrome, Acute Coronary) OR (Syndromes, Acute Coronary)</p> <p>#3 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	38

