

ANEXO DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA PARA UTILIZAÇÃO DE STENTS EM PACIENTES COM DOENÇA CORONARIANA ESTÁVEL INTROITO Devido ao grande volume de informações e variabilidade na qualidade, há necessidade de elaboração de sínteses que facilitem o acesso e possibilitem conclusões baseadas em diversas fontes de evidência, fornecendo subsídio científico para a tomada de decisão, tanto para o profissional de saúde quanto para o gestor. Nesse contexto, fontes primárias e secundárias de evidência são utilizadas. As revisões sistemáticas, fontes secundárias de evidência, têm um papel de destaque no desenvolvimento de diretrizes clínicas; as recomendações devem ser idealmente baseadas na melhor evidência disponível, sendo processos sistemáticos de revisão da literatura, que se caracteriza como métodos abrangentes e transparentes, permitindo adequado embasamento para a avaliação da evidência [1]. Como instrumento para a prática da saúde baseada em evidências, desenvolveram-se sistemas para a avaliação da qualidade da evidência e para a graduação da força da recomendação, com o objetivo de informar respectivamente a confiança nas evidências apresentadas e a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta. Frente à necessidade de uniformização desse processo destaca-se o trabalho do GRADE working group, grupo colaborativo para o desenvolvimento de um sistema padronizado de classificação [1]. O GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) é um sistema desenvolvido por um grupo colaborativo de pesquisadores que visa à criação de um sistema universal, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações. Atualmente, mais de 80 instituições internacionais utilizam o GRADE, entre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS), o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), a SIGN, o Centers for Disease Controland Prevention (CDC) e a colaboração Cochrane [1]. No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado para uma dada tecnologia, utilizando o conjunto disponível de evidência. No GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo. Esses níveis representam a confiança que possuímos na estimativa dos efeitos apresentados [1]. A classificação inicial da qualidade da evidência é definida a partir do delineamento dos estudos. O ensaio clínico randomizado é o delineamento de estudo mais adequado para questões relacionadas à intervenção, e quando esses são considerados, a qualidade da evidência pelo sistema GRADE inicia-se como alta. Quando apenas estudos observacionais são incluídos, a qualidade da evidência se inicia 4 como baixa. A partir da classificação inicial, critérios são definidos e o julgamento desses aspectos permitem reduzir ou elevar o nível de evidência. Os fatores responsáveis pela redução no nível de evidência são: 1) Limitações metodológicas (risco de viés); 2) Inconsistência; 3) Evidência indireta; 4) Imprecisão; 5) Viés de publicação [1]. Dessa forma, o GRADE caracteriza-se como um instrumento abrangente no processo de avaliação das evidências, compreendendo diversos fatores em sua análise. O foco de avaliação não é apenas no delineamento, como em outros sistemas de avaliação de evidências. A força da recomendação expressa a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta, considerando potenciais vantagens e desvantagens. São consideradas vantagens os efeitos benéficos na melhoria na qualidade de vida, aumento da sobrevida e redução dos custos. São consideradas desvantagens os riscos de efeitos adversos, a carga psicológica para o paciente e seus familiares e os custos para a sociedade. O balanço na relação entre vantagens e desvantagens determina a força da recomendação [1]. A força da recomendação (forte ou fraca) pode ser a favor ou contra a conduta proposta, representando a confiança que temos que as vantagens sobrepõem às desvantagens do curso de ação proposto. As recomendações fracas e fortes possuem diferentes interpretações e implicações para gestores, pacientes e profissionais de saúde (Quadro 1). Apesar de não ser usualmente recomendado, situações nas quais o balanço entre vantagens e desvantagens é semelhante ou então incerto, não fornecer uma recomendação é justificável. Contudo essa prática é desestimulada uma vez que essa ausência de recomendação não auxilia no processo de tomada de decisão, causando confusão ao usuário das diretrizes [1]. Quadro 1 – Implicação dos graus de recomendação de acordo com o sistema GRADE. Público alvo Forte Fraca Gestores A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações. É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas. Pacientes A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação. Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação. Profissionais de saúde A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada. O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências. Extraído das Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. ESTUDOS DE PREFÊRENCIA 5 Inexistem estudos nacionais sobre as preferências dos pacientes em relação à angioplastia versus a cirurgia de revascularização miocárdica. Estudos internacionais apresentam relevantes informações a respeito da perspectiva dos pacientes. Primeiro, pacientes e profissionais de saúde possuem perspectivas diferentes: enquanto médicos consideraram morte como o pior desfecho possível, alguns estudos demonstraram que o acidente vascular cerebral seria o pior desfecho possível para os pacientes [2, 3] e estes estão mais propensos a escolher a angioplastia do que julgam os médicos [4]. Segundo o estudo de Kipp et al., os pacientes iriam optar pela angioplastia ao detrimento de revascularização aberta mesmo com o dobro do risco de morte ou três vezes o risco de necessitar de novos procedimentos [4]. Em relação aos desfechos, Pandit et al. observaram que o desfecho “necessitar de novo procedimento”, comumente utilizado nos ensaios clínicos e por vezes o único desfecho com diferença significativa entre angioplastia e cirurgia, quando apresentado aos pacientes entre 20 opções, foi considerado o décimo quinto desfecho em ordem decrescente de importância. Concluem os autores que, para este desfecho basear recomendações, ao menos 14 outros desfechos também precisariam ser considerados. Em suma, toda decisão em saúde deve ser orientada pelo melhor conjunto de evidência científica disponível e em acordo com os valores e preferências dos pacientes. Todo profissional de saúde deve considerar ainda potenciais diferenças entre os resultados apresentados na literatura científica e sua realidade local, minimizando ao máximo possíveis danos e riscos aos pacientes. As recomendações destas Diretrizes seguem as normas do sistema GRADE conforme descrito. INTRODUÇÃO As doenças cardiovasculares, compostas pela doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC) representam a maior causa de mortalidade no mundo, responsáveis por cerca de 30% dos óbitos. Os objetivos fundamentais do tratamento da DAC incluem a prevenção, redução dos sintomas anginosos, redução da mortalidade e aumento na qualidade de vida. Atualmente, as opções de tratamento disponíveis são: orientação dietética, atividade física, terapêutica medicamentosa, intervenção coronariana percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) [5]. A ICP ou angioplastia coronariana foi desenvolvida em 1977 [6] e os stents foram posteriormente (1986) desenvolvidos para reduzir a taxa de reestenose [7]. Apesar dos stents, a taxa de reestenose permaneceu elevada, 15% a 40% em 6 meses [8], levando a introdução dos stents farmacológicos em 1999 [9]. Muitos ensaios compararam a ICP versus a CRM [10-13] e recentemente, os ensaios buscaram avaliar, comparativamente, a CRM com predomínio de enxertos arteriais versus ICP com stents farmacológicos (SF). Os enxertos arteriais estão associados a maior tempo de patência e os SF a menor taxa de reestenose em relação aos stents metálicos [14]. ESCOPO Este documento pretende servir de base para recomendações do Ministério da Saúde do Brasil em relação ao tratamento da doença coronariana estável. Apenas os aspectos relacionados à ICP com SF e CRM foram considerados. O escopo deste trabalho foi apresentado a especialistas e disponibilizado para consulta pública pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para definição dos temas. Foram considerados os seguintes subgrupos de 6 pacientes com angina estável: 1) doença coronariana multivascular; 2) diabéticos; 3) lesão do tronco da coronária esquerda (TCE). OBJETIVOS Avaliar a eficácia e segurança da ICP com SF versus CRM na mortalidade, taxa de infarto, AVC e necessidade de nova revascularização em pacientes com doença coronariana estável. MÉTODOS Critérios de seleção de estudos para este documento Tipos de estudos Ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas que avaliaram ICP com SF versus CRM. Sem restrições de período de publicação, áreas geográficas, idioma ou tempo de seguimento. Tipos de participantes Homens e mulheres de todas as idades, portadores de angina estável. Estudos que incluíram tratamento para infarto agudo do miocárdio (IAM) foram excluídos. Tipos de intervenção 1) Angioplastia com SF, independente da geração do stent. 2) CRM, independentemente da utilização ou não de circulação extracorpórea ou enxertos arteriais. Definição dos subgrupos 1) Multivasculares (doença que engloba as artérias descendente anterior (notadamente em sua porção proximal), circunflexas - ou seus ramos marginais - , e coronária direita, com lesões acima de 50% no estudo angiográfico, em pelo menos duas projeções) 2) Diabéticos (estudos que tenham selecionado exclusivamente pacientes diabéticos ou estudos que tenham considerado na randomização a presença de diabetes). 3) Lesão em tronco de coronária esquerda (estenose superior a 50% no TCE, independentemente da presença de lesão em outros vasos coronarianos, diabetes ou outras comorbidades). Estratégia de busca para identificação dos estudos A estratégia de busca teve como objetivos: transparência, imparcialidade e agilidade, com uma abrangência suficiente para identificação dos ensaios randomizados. A base utilizada foi o Medline, consultada até a data de 02 de janeiro de 2017. A busca foi realizada em três etapas: 1) Busca de revisões sistemáticas (RS). Utilizados os termos de interesse (por exemplo, multivascular) seguido de “AND systematic [sb]”. 7 2) Extração dos estudos originais a partir das RS. 3) Busca de ensaios randomizados mais atuais do que aqueles utilizados nas revisões. Detalhes da estratégia de busca e número de referências estão apresentados no Apêndice 1. Descrição dos estudos Detalhes dos estudos incluídos estão apresentados no Apêndice 2. Extração e análise dos dados Os dados foram extraídos dos estudos originais e agrupados em metanálises de acordo com os desfechos de interesse. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística do I². Os dados de cada estudo foram agrupados usando um modelo de efeitos aleatórios. Desfechos dicotômicos foram expressos como risco relativo e pelo intervalo de confiança de 95%. Os gráficos de floresta foram realizados por meio do Review Manager 5.3. Os gráficos estão apresentados no Apêndice 3. Qualidade dos estudos Os estudos incluídos foram analisados em relação a sua qualidade metodológica e as recomendações realizadas de acordo com o método GRADE [15]. Foram avaliados a adequação da randomização, alocação, perda de seguimento e mascaramento. A síntese das evidências está representada por meio do programa GDT [1] no Apêndice 4. RESULTADOS DOENÇA MULTIVASCULAR As estratégias de busca para doença multivascular estão apresentadas no Apêndice 1. Foram identificadas 55 revisões sistemáticas, a mais recente publicada em dezembro de 2016 [16]. O filtro para ensaios clínicos (Apêndice 1) não identificou estudos que não tenham sido incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas. Em ordem cronológica, os estudos originais identificados, foram: CARDia 2010 [17], FREEDOM 2012 [18], VA CARDS 2013 [19], SYNTAX 2010/2013 [20, 21] e BEST 2015 [22]. As características destes ensaios estão resumidas no Apêndice 2. Os ensaios apresentaram algumas limitações importantes: 1) Pequeno número de participantes com falta de poder estatístico para análise de subgrupos [20] ou para os desfechos primários [17, 19, 22]; 2) Co-intervenção não padronizada [17-20]; 3) Inclusão de angina instável, dor atípica ou de pacientes assintomáticos [17, 19, 20]; 4) Tempo curto de seguimento (apenas três ensaios com resultados entre 3 e 5 anos) [18, 20, 22]. A Figura 1 sintetiza a qualidade dos ensaios. A discussão individual sobre a qualidade dos estudos está demonstrada no Apêndice 3. A cor verde sinaliza baixo risco 8 de viés, a cor amarela representa risco incerto e a cor vermelha ressalta alto risco de viés. Figura 1 - Síntese da qualidade dos ensaios selecionados na doença multivascular A síntese da evidência foi realizada de acordo com o desfecho e tempo de seguimento. Os resultados de 1 ano dos estudos CARDia e SYNTAX foram agrupados com os resultados de 2 anos dos estudos VA CARDS e FREEDOM. Estes foram considerados resultados de curto prazo. Os últimos resultados dos estudos FREEDOM, BEST e SYNTAX, com tempo de seguimento médio respectivamente de 3,8; 4,6 e 5 anos foram considerados resultados de médio prazo. Não foram identificados estudos com seguimento superior a 5 anos. As metanálises e os gráficos de floresta estão apresentados no Apêndice 4. A síntese dos resultados está apresentada nas Tabela 1 (curto prazo) e Tabela 2 (médio prazo). Os dados completos com os respectivos efeitos absolutos encontram-se no Apêndice 5. Resultados de curto prazo na doença multivascular Para os desfechos de curto prazo, não foi observada uma diferença significativa na mortalidade, único desfecho com heterogeneidade importante. Tal fato deve-se ao ensaio VA CARDS cuja mortalidade em 2 anos no grupo da ICP foi de 21%, superior aos demais ensaios. Os autores justificam o achado devido a seleção de uma população de maior risco cardiovascular do que a de outros estudos, como por exemplo o ensaio SYNTAX, que avaliou pacientes com menores taxas de hemoglobina glicosilada, tabagismo, infarto prévio e com melhor função cardíaca. A ICP, em comparação à CRM, apresentou maiores taxas de infarto e necessidade de nova revascularização, porém, menor taxa de AVC (Tabela 1). Tabela 1 - Meta-análises da angioplastia em relação à cirurgia na doença multivascular, estudos de curto prazo. Desfecho Risco Relativo IC 95% I 2 9 Mortalidade 1,67 0,83-3,35 81% Infarto 1,58 1,23-2,03 0% AVC 0,41 0,20-0,85 30% Nova revascularização 2,56 2,06-3,19 12% Resultados de médio prazo na doença multivascular Para os desfechos de médio prazo, os resultados da metanálise foram homogêneos. A ICP, em comparação à CRM, apresentou aumento relativo de 43% na mortalidade, aumento da taxa de infarto e da necessidade de nova revascularização. A taxa de AVC foi limítrofe, sem diferença estatística (Tabela 2). Tabela 2 – Meta-análises da angioplastia em relação à cirurgia na doença multivascular, estudos de médio prazo. Desfecho Risco Relativo IC 95% I 2 Risco absoluto Stent x Cirurgia Mortalidade 1,43 1,18-1,74 0% 9,9% x 6,9% Infarto 2,22 1,69-2,91 4% 7,7% x 3,4% AVC 0,70 0,49-1,01 0% 2,1% x 3,1% Nova revascularização 2,23 1,83-2,72 0% 13% x 5,8% Para a recomendação final do tratamento em pacientes multivasculares foi considerado também os resultados por escore Syntax apresentados como desfechos de 5 anos [21]. Apesar da limitação do escore, cuja análise não teve como critério a randomização dos pacientes de acordo com o escore, a magnitude dos resultados para o desfecho crítico mortalidade foi significativa, com uma diferença em valores absolutos atingindo 9% no escore mais alto (Tabela 3). Tabela 3 - Mortalidade de acordo com escore Syntax Morte Cirurgia Stent P valor Syntax 0-22 9,3% 10,2% 0,81 10 Syntax 23-32 9,6% 16,3% 0,047 Syntax ≥ 33 8,8% 17,8% 0,015 Recomendação para o tratamento da doença multivascular Em pacientes com doença coronariana estável, com dor anginosa ou equivalente anginoso a despeito da terapia medicamentosa máxima otimizada, passíveis de revascularização tanto por angioplastia quanto por cirurgia e portadores de lesão trivascular, a recomendação é forte, favorável à cirurgia em pacientes com características clinicas ou angiográficas de maior gravidade. Em pacientes com características clínicas e angiográficas de menor risco, a angioplastia poderá ser oferecida como tratamento inicial considerando as preferências do paciente e após esclarecimento das opções e riscos de cada conduta, principalmente quanto a maior chance de necessidade de novo procedimento com a angioplastia. DIABETE MÉLITO A diabete mélito é considerada um importante fator de risco para doença coronariana e frequentemente apresentado em diretrizes de maneira individualizada. Embora alguns autores considerem que a simples presença ou não de diabetes não deveria definir uma conduta de tratamento, optamos por fazer uma metanálise específica para este subgrupo evitando assim possíveis futuros questionamentos. Em pacientes diabéticos, a doença coronariana geralmente é mais complexa, com lesões difusas, dificultando a revascularização e levando a maiores riscos de complicações do que em pacientes não diabéticos [17]. A prevalência de diabetes mellitus entre os pacientes encaminhados para revascularização miocárdica é de cerca de 25% [23]. As estratégias de busca estão apresentadas no Apêndice 1. Critérios de inclusão subgrupo diabéticos Revisão sistemática ou estudos primários randomizados, que tenham utilizado stents farmacológicos versus a CRM em pacientes diabéticos, com angina estável e doença multiarterial. Para a metanálise foram utilizados os resultados dos estudos com maior tempo de seguimento. Resultado da busca subgrupo diabéticos Foram identificadas 110 revisões sistemáticas. Entre aquelas com critério de inclusão, a mais recente foi publicada em 2015 e a sua busca foi atualizada em março de 2015 [24]. O filtro para ensaios clínicos (Apêndice 1) não identificou estudos que não tenham sido incluídos nas revisões sistemáticas. Em ordem cronológica, os estudos originais identificados, foram: CARDia 2010 [17], FREEDOM 2012 [18], VA CARDS 2013 [19], SYNTAX 2010/2013 [20, 21] e BEST 2015 [22]. As características destes ensaios estão resumidas no Apêndice 2. 11 O risco de viés destes ensaios foi considerado baixo. Os ensaios apresentaram os seguintes vieses: 1) tratamento medicamentoso heterogêneo entre os grupos; 2) angiografia de rotina mais frequente no grupo da angioplastia. As figuras 2 e 3 sintetizam a qualidade metodológica dos ensaios em relação aos desfechos “necessidade de nova revascularização” (Figura 2), mortalidade, infarto e AVC (Figura 3). Figura 2 - Risco de viés para necessidade de nova revascularização diabéticos Figura 3 - Risco de viés para mortalidade, infarto e AVC. Análise dos desfechos em pacientes diabéticos Para avaliação da necessidade de nova revascularização, utilizamos os dados dos dois ensaios com resultados de médio prazo: SYNTAXe BEST. Para avaliação da mortalidade em 5 anos, foram extraídos os dados dos três ensaios com maior tempo de seguimento: SYNTAX, FREEDOM e BEST e para avaliação do risco de infarto do miocárdio e AVC em 5 anos, foram extraídos os dados dos dois ensaios com tempo de seguimento adequado e com resultados publicados para o subgrupo de diabetes: SYNTAXe FREEDOM. As metanálises destes estudos estão apresentadas no Apêndice 4 e os achados resumidos na Tabela 4. Os dados completos com os respectivos efeitos absolutos encontram-se no Apêndice 5. Para a recomendação final foram consideradas as 12 significativas diferenças a favor da cirurgia em relação à mortalidade, infarto e necessidade de novo procedimento. Tabela 4 – Meta-análises da angioplastia em relação à cirurgia em pacientes diabéticos, estudos de médio prazo. Desfecho Risco Relativo IC 95% I 2 Risco Absoluto Stent x Cirurgia Mortalidade 1,54 1,25-1,89 0% 15,5% x 10% Infarto 2,36 1,77-3,14 0% 13,2% x 5,6% AVC 0,61 0,28-1,36 46% 2,6% x 5,0% Nova revascularização 2,92 1,93-4,44 0% 22% x 7% Recomendação para o tratamento da doença estável em diabéticos Em pacientes com doença coronariana estável, com dor anginosa ou equivalente anginoso a despeito da terapia medicamentosa máxima otimizada, passíveis de revascularização tanto por angioplastia quanto por cirurgia e portadores de diabetes, a recomendação é forte, favorável à cirurgia. 13 ESTENOSE EM TRONCO DE CORONÁRIA ESQUERDA A estenose hemodinamicamente significativa do tronco da artéria coronária esquerda (TCE) é encontrada em cerca de 4% das angiografias coronárias de diagnóstico. Devido à grande área miocárdica sob risco, a lesão do TCE é considerada um caso particular na cardiologia, principalmente quando desprotegida. O termo “lesão desprotegida” aplica-se quando as artérias derivadas do TCE (artéria coronária descendente anterior e artéria circunflexa esquerda) não possuam artérias colaterais pérvias; não tenham sido previamente revascularizados (pontes) ou caso os enxertos cirúrgicos não estejam patentes [25]. A busca das revisões sistemáticas de acordo com a estratégia de busca apresentada no Apêndice 1 retornou 31 revisões. A revisão sistemática mais recente encontrada foi publicada em 2014 com busca até dezembro de 2013 [26]. Os ensaios que avaliaram ICP com SF versus CRM na lesão de TCE, em ordem cronológica, foram: SYNTAX 2010, Boudriot et al 2011 e PRECOMBAT 2011. A atualização da busca com a estratégia para ensaios clínicos randomizados (ECR) (Apêndice 1) identificou 1 estudo publicado em 2016: EXCEL [27]. Uma busca manual identificou ainda um estudo publicado em 2016, ensaio NOBLE[28]. Este estudo não foi incluído na metanálise devido a falhas metodológicas importantes: os médicos ou os pacientes, após a randomização, poderiam escolher qual tratamento iriam receber. Observou-se um número significativamente maior (p < 0,0001) de doença em múltiplos vasos no grupo cirúrgico. Os ensaios originais estão resumidos no Apêndice 2 e a qualidade metodológica no Apêndice 3. O risco de viés global destes ensaios foi considerado baixo. Os ensaios apresentaram os seguintes vieses: 1) tratamento clínico heterogêneo entre os grupos; 2) angiografia programada no grupo da angioplastia. A Figura 4 sintetiza a qualidade metodológica dos ensaios.