

Stent de Dupla Camada de Nitinol versus Stent Camada Única Fechada: Revisão Sistemática

 Antônio Silvinato^{1,2},  Idevaldo Floriano¹,  Wanderley Marques Bernardo^{2,3}

¹Medicina Baseada em Evidências, Cooperativa Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu (SP) Brasil

^{1,2}Medicina Baseada em Evidências, Associação Médica Brasileira, São Paulo (SP) Brasil.

^{2,3}Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil

Resumo

Objetivo: A proposta é avaliar a eficácia e segurança no uso stent de dupla camada de nitinol, em comparação ao stent da artéria carótida (CAS) de célula fechada (camada única), em angioplastia da artéria carótida, ambos procedimentos com uso de dispositivos de proteção embólica distal (EPD).

Métodos: Nós realizamos esta revisão sistemática seguindo o *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA), pesquisando nas bases científicas: Mediline/PubMed, Central Cochrane e ClinicalTrials.gov. Selecionamos ensaios clínicos randomizados que foram metanalisados através do software RevMan 5.4, para alguns desfechos.

Resultados: foram recuperados 16 estudos, dos quais 2 preencheram os critérios de elegibilidade, com 140 pacientes submetidos a angioplastia de carótida. O risco de vieses global dos estudos foi considerado não grave. Um estudo demonstrou não haver diferença estatística nos resultados para os desfechos: risco de novas lesões cerebrais isquêmicas, número médio de novas lesões cerebrais isquêmicas, tamanho (em mm) médio das novas lesões cerebrais isquêmicas, (DR = -0.06, IC95% -0.26 a 0.15; p = 0.59), (DM = -0.40, IC95% -1.09 a 0.29; p = 0.26), (DM = -1.10, IC95% -3.20 a 1.00; p = 0.30). Em outro estudo, também não houve diferença estatística para os desfechos: número médio de micro embolizações cerebrais [média (SD), DR = -2.80, IC95% -5.96 a 0.36; p = 0.08], reestenose significativa no stent (DR = -0.04, IC95% -0.14 a 0.06, p = 0.44). Dois estudos, metanalisados, não demonstraram diferença estatística para eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores (DR = 0.02, IC95% -0.05 a 0.08, NNH = NS, p = 0.63, I² = 42%). **Conclusão:** Os stents camada dupla de nitinol não mostraram diferença para os desfechos que avaliaram eficácia e segurança, quando comparados aos stents de células fechadas durante CAS sob EPD distal.

Introdução

Dez a 15% de todos os acidentes vasculares cerebrais (AVCs) isquêmicos originam-se de uma estenose ao nível da artéria carótida interna. Em pacientes com doença carotídea, o objetivo da revascularização carotídea é a prevenção de acidente vascular cerebral (recorrente). Por mais de 50 anos, a

endarterectomia carotídea (CEA) foi considerada o tratamento padrão para estenoses carotídeas assintomáticas e sintomáticas graves. O stent da artéria carótida (CAS) surgiu nos últimos 20 anos como uma alternativa minimamente invasiva à cirurgia [1]. É reconhecido que o próprio stent pode aumentar substancialmente a proteção embólica na CAS através de “scaffolding” adequados da placa, uma vez que o dispositivo de proteção embólica distal (EPD) foi removido. As propriedades ideais de um stent carotídeo são uma mistura bem equilibrada de alta flexibilidade e conformabilidade, para acomodar anatomia tortuosa, bem como alta cobertura de placa, para evitar embolização tardia de detritos. A estrutura dos stents é caracterizada por anéis anulares alinhados sequencialmente interligados por pontes e o desenho pode ser de célula aberta ou célula fechada, dependendo da densidade das pontes entre os anéis. Os stents de design de célula aberta apresentam alguns dos segmentos livres dos anéis adjacentes permitindo maior adaptação à anatomia do vaso ao preço de menor cobertura de placa e maior risco de prolapso tecidual. Os stents de design de célula fechada são caracterizados por maior densidade de interconexão de pontes, o que reduz sua conformabilidade e aumenta a probabilidade de má aposição, mas ao mesmo tempo oferece maior cobertura de placa. Uma configuração híbrida com um design de célula aberta dos segmentos proximal e distal combinado com um design de célula fechada dos segmentos centrais também foi desenvolvida [2-5].

Um outro design de stent carotídeo, de malha de dupla camada, permite alta flexibilidade para acomodar anatomias tortuosas e, ao mesmo tempo, transmite as propriedades do “scaffold” para uma cobertura ideal da placa. Esta tecnologia é caracterizada por uma camada interna de micromalha para cobertura de placa e uma camada externa de nitinol auto-expansível para “scaffolding”, oferecendo a flexibilidade que caracteriza os stents de design de célula aberta [2].

O impacto do desenho do stent auto expansível no resultado clínico após a CAS é objetivo desta avaliação.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e segurança da angioplastia carotídea com implante de stent com um design de micromalha e dupla camada de liga níquel/titânio (Nitinol) comparada a CAS com stent de célula fechada (camada única) de nitinol ou aço inoxidável; ambos procedimentos com uso de dispositivos de proteção embólica distal (EPD).

MÉTODO

Esta revisão sistemática seguiu o *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) [6].

A dúvida clínica - qual o impacto do desenho do stent no resultado clínico após CAS com EPD, comparando stent dupla camada de nitinol versus stent, célula fechada (camada única), de nitinol ou aço inoxidável?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

1. Paciente com estenose carotídea e indicação de CAS;
2. CAS com EPD e uso de stent com dupla camada (nitinol) comparado com CAS mais EPD e uso de stent célula fechada de nitinol ou aço inoxidável;
3. Desfechos – novas lesões cerebrais detectadas, eventos adversos (complicações neurológicas e cardíacas) relacionadas ao procedimento;
4. Excluídos os desfechos – intermediários;
5. Ensaio clínico randomizado (ECR) fase III ou estudos coorte;
6. Sem limite de período ou idioma;
7. Texto completo disponível para acesso;
8. Tempo de seguimento: mínimo de 1 mês pós-procedimento.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline utilizando a estratégia de busca - (Carotid Stenosis OR Carotid Stenoses OR Carotid Artery Diseases) AND (Carotid Stenting OR Stent*) AND (nitinol OR dual-layer OR doublelayer OR double layer OR micromesh OR Casper OR Roadsaver) AND Random*; CENTRAL / Cochrane com a estratégia de busca - (Carotid Stenosis OR Carotid Stenoses OR Carotid Artery Diseases) AND

(Carotid Stenting OR Stent*) AND (nitinol OR dual-layer OR doublelayer OR double layer OR micromesh OR Casper OR Roadsaver) e ClinicalTrials.gov com a busca - (Carotid Stenting OR Stent) AND (nitinol). A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de junho de 2022, sendo realizada revisão sistemática segundo as recomendações do PRISMA [6].

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano da publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto dos eventos, número e tamanho médio das novas lesões cerebrais isquêmicas, número médio de sinais microembólicos (MES), eventos adversos, além do tempo de seguimento.

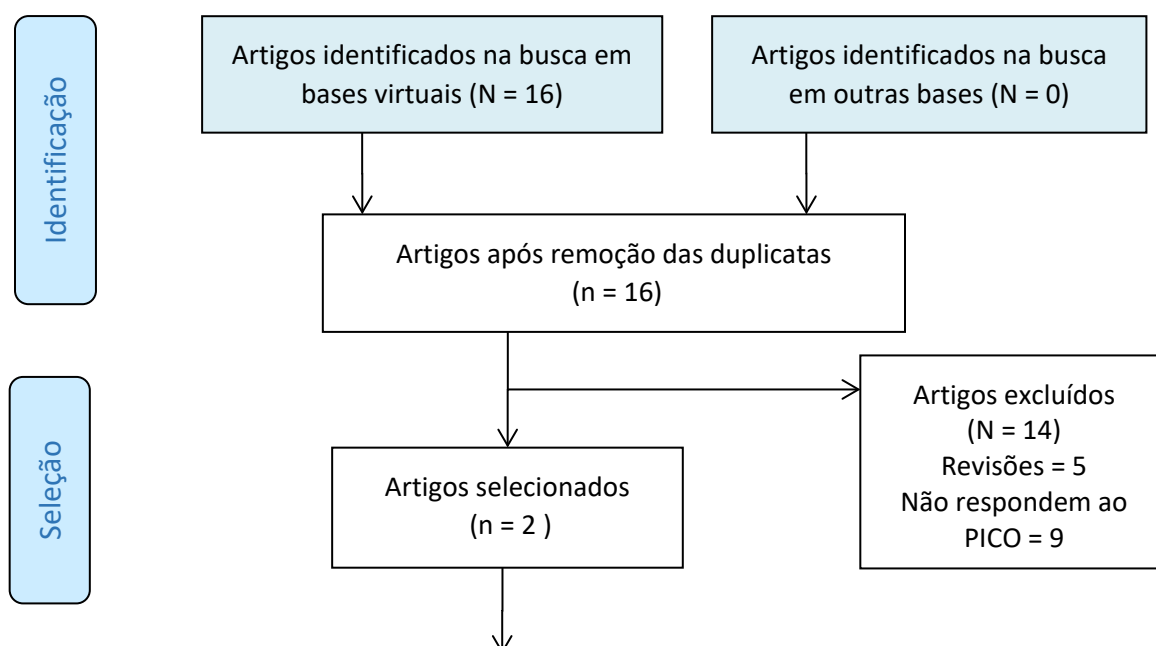
O risco de vieses para os ensaios clínicos randomizados será avaliado por meio dos itens da ferramenta RoB 2 [7], acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. Para os estudos coorte será usada a ferramenta atualmente recomendada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estimativas de efetividade e segurança, em estudos de intervenção não randomizados ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions*) [8]. A ROBINS-I avalia sete domínios de viés, classificados por momento de ocorrência. A avaliação do risco de viés será conduzida por dois revisores independentes (AS e IF), e em caso de discordâncias, um terceiro revisor (WB) pode deliberar sobre a avaliação. A qualidade da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do (s) estudo (s) (se não houver meta-análise) utilizando a terminologia GRADE [9] em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro [10] (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

Os resultados para os desfechos categóricos serão expressos através da diferença do risco entre o procedimento CAS com EPD e stent dupla camada de nitinol versus a CAS com EPD e stent célula fechada (camada única) de nitinol ou aço inoxidável. Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para Tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH). Para as medidas contínuas os resultados serão a diferença da média (MDs) com intervalos de confiança (IC) 95%.

Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns, estes serão agregados por meio da meta-análise, utilizando-se o software RevMan 5.4 [11], sendo a diferença global de risco ou da média, com intervalos de confiança de 95% (IC) a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica desta avaliação. A estimativa do tamanho dos efeitos combinados foi realizada por um modelo de efeito fixo ou de efeito randômico após a avaliação dos resultados de heterogeneidade. A heterogeneidade também foi calculada usando o valor I^2 .

ESTUDOS INCLUÍDOS

Na busca da evidência foram recuperados 16 artigos, sendo selecionados pelo título e resumo 2 estudos, que avaliaram o CAS com EPD e stent dupla camada de nitinol e a CAS com EP e stent célula fechada (camada única) de nitinol ou aço inoxidável. Os 2 estudos foram acessados, por atenderem aos critérios de elegibilidade, para análise do texto completo. Ambos eram ECRs e foram incluídos [12,13] para suportar esta avaliação, cujas características estão descritas na Tabela 2 (ANEXOS). O número de estudos excluídos e os motivos estão disponíveis na Figura 1.



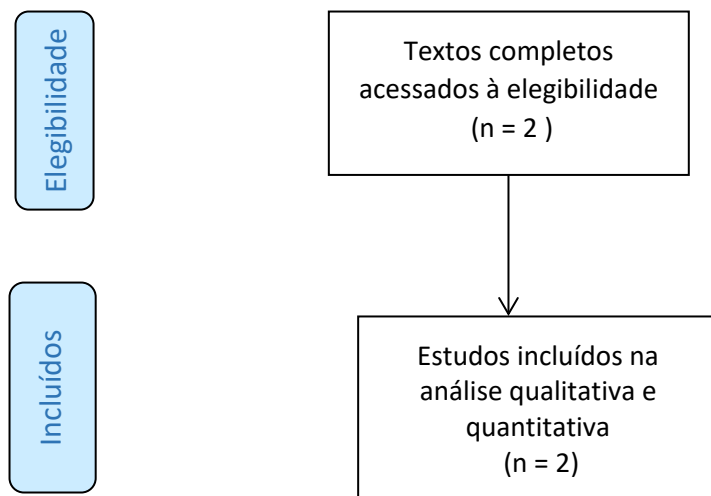


Figura 1. Diagrama de recuperação e seleção da evidência

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

A população incluída nos 2 ECRs e que serviram para resposta à questão clínica é de 140 pacientes, submetidos a angioplastia de carótida com implante de stent e dispositivo de proteção cerebral distal. Essa população foi seguida para medir os desfechos: novas lesões cerebrais isquêmicas (DW-MRI); número médio de novas lesões cerebrais isquêmicas; tamanho (mm) médio das novas lesões cerebrais isquêmicas; microembolização cerebral (TCD) nas etapas de implantação do stent, dilatação e recuperação do EPD; eventos adversos cardíacos e cerebrovasculares maiores (MACCE) e reestenose significativa no stent, em um seguimento 1 – 3 e 6 meses após o procedimento (Tabela 1-ANEXOS).

Em relação ao risco de vieses dos 2 ECRs incluídos (12-13), um não descrevia a randomização, tinha alocação vendada incerta, não era cegado para o avaliador e não fez análise por intenção de tratamento (ITT), podendo o risco global dos estudos ser considerado não grave (Tabela 1).

Tabela 1. Risco de Vieses dos estudos ECRs incluídos

| RISCO DE VIESES EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|---------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|----------|---------------------|--------------------------|-------------------|
| ESTUDO | Rando mi zação | Aloc. Venda da | Duplo cego | Cegamen to do Avaliador | Perdas < 20% | Carac. Prog. | Desfecho | Anal. Por ITT | Cálculo da Amostra | Inter. Precoce |
| Vanzin JR, 2020 [12] | | | | | | | | | | |
| Montorsi P, 2020 [13] | | | | | | | | | | |

Vieses dos estudos ECRs incluídos (vermelho = presença; verde = ausência; amarelo = risco de viés pouco claro), ITT (do inglês) = análise por intenção de tratamento.

RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Um estudo [12], com um total de 88 participantes, comparou o stent camada dupla de nitinol (n = 41) mais EPD com o stent camada única de célula fechada (n = 47) mais EPD, avaliando a eficácia e segurança em um seguimento de até 3 meses.

Não houve diferença no **risco de novas lesões cerebrais isquêmicas** avaliadas por imagem de ressonância magnética na sequência de difusão (DWI-MR) na comparação SCDN + EPD versus SCF + EPD (DR = -0.06, IC95% -0.26 a 0.15; NNT = NS; p = 0.59).

Não houve diferença também para os desfechos: **número médio de novas lesões cerebrais isquêmicas** (DM = -0.40, IC95% -1.09 a 0.29; p = 0.26); **tamanho (em mm) médio das novas lesões cerebrais isquêmicas** (DM = -1.10, IC95% -3.20 a 1.00; p = 0.30).

Um estudo [13] incluindo um total de 52 pacientes comparou o stent camada dupla de nitinol (n = 27) mais EPD com o stent de célula fechada (n = 25) mais EPD; com medidas dos desfechos repetidas em 24 horas, 30 dias e 6 meses pós-CAS.

Não houve diferença, com significância estatística entre os grupos, no **número médio de microembolizações cerebrais** [média (SD)], avaliadas por monitoramento com doppler transcraniano [número de sinais microembólicos (MES)], nas etapas de implantação do stent, dilatação e recuperação do dispositivo de proteção embólica distal, incluindo MES espontâneo (29% dos pacientes), DR = -2.80, IC95% -5.96 a 0.36; p = 0.08).

Não houve diferença também no risco de **reestenose significativa** no stent (PSV > 330 cm/s com estenose > 80% do diâmetro), em até 6 meses, na

comparação SCDN + EPD versus SCF + EPD (DR = -0.04, |IC95% -0.14 a 0.06, NNT = NS, p = 0.44).

Dois estudos [12,13] apresentaram dados para o desfecho “**eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores**” (MACCE) [acidente vascular cerebral ipsilateral, evento isquêmico transitório, infarto do miocárdio] em um seguimento de 3 – 6 meses. Não houve diferença no risco de MACCE comparando Stent Camada Dupla de Nitinol + EPD versus Stent Célula Fechada + EPD (DR = 0.02, IC95% -0.05 a 0.08, NNH = NS, p = 0.63, I² = 42%), Figura 2.

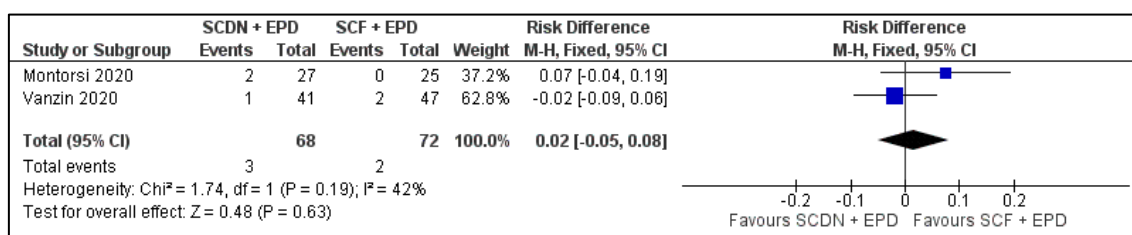


Figura 2. Forest plot da comparação: 1 Stent Camada Dupla de Nitinol versus Stent Célula Fechada, outcome: 1.5 MACCE (eventos adversos cardíacos e cerebrovasculares maiores).

SÍNTESE DA EVIDENCIA

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE (ANEXO)

Em pacientes com estenose de carótida a angioplastia com implante de stent camada dupla de nitinol e dispositivo de proteção cerebral distal na comparação com angioplastia de carótida e uso de stent (nitinol ou liga de cromo-cobalto) camada única de célula fechada e dispositivo de proteção cerebral distal:

Não mostrou diferença

- no risco de novas lesões cerebrais isquêmicas, até 3 meses. Qualidade da evidência alta.
- no número médio de microembolizações cerebrais nas etapas de implantação do stent, dilatação e recuperação do EPD, incluindo MES espontâneo. Qualidade da evidência moderada.
- no risco de reestenose significativa no stent, até 6 meses. Qualidade da evidência moderada.

- no risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores (acidente vascular cerebral ipsilateral, evento isquêmico transitório, infarto do miocárdio) nas avaliações de 3 e 6 meses. Qualidade da evidência alta.
- no número médio de novas lesões cerebrais isquêmicas, até 3 meses. Qualidade da evidência alta
- no tamanho médio das novas lesões cerebrais isquêmicas, até 3 meses. Qualidade da evidência alta.

Conclusão: Os stents camada dupla de nitinol não mostraram diferença para os desfechos que avaliaram eficácia e segurança, quando comparados aos stents de células fechadas durante CAS sob EPD distal.

Contribuição dos autores:

AS, IF, WMB concepção do estudo, coleta de dados, análise estatística e interpretação dos dados. AS e IF redação do manuscrito. AS, IF, WMB revisão crítica e aprovação da versão final.

Conflito de interesse:

Esta pesquisa recebeu fundos da Cooperativa Médica Unimed Da Baixa Mogiana.

Referências

1. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. Eur Heart J. 2009 Nov;30(22):2693-704. doi: 10.1093/eurheartj/ehp471. Epub 2009 Oct 27. PMID: 19861324.
2. Bosiers M, de Donato G, Deloose K, Verbist J, Peeters P, Castriota F, Cremonesi A, Setacci C. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007 Feb;33(2):135-41; discussion 142-3. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.09.019. Epub 2006 Nov 9. PMID: 17097897.

3. Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Carotid artery stenting: which stent for which lesion? *Vascular*. 2005 Jul-Aug;13(4):205-10. doi: 10.1258/rsmvasc.13.4.205. PMID: 16229793.
4. Jim J, Rubin BG, Landis GS, Kenwood CT, Siami FS, Sicard GA; SVS Outcomes Committee. Society for Vascular Surgery Vascular Registry evaluation of stent cell design on carotid artery stenting outcomes. *J Vasc Surg*. 2011 Jul;54(1):71-9. doi: 10.1016/j.jvs.2010.12.054. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21458198.
5. Timaran CH, Rosero EB, Higuera A, Illaraza A, Modrall JG, Clagett GP. Randomized clinical trial of open-cell vs closed-cell stents for carotid stenting and effects of stent design on cerebral embolization. *J Vasc Surg*. 2011 Nov;54(5):1310-1316.e1; discussion 1316. doi: 10.1016/j.jvs.2011.05.013. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21723064.
6. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
7. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: I4898.
8. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj. i4919.
9. GRADE WORKING GROUP. Disponível em <<http://gradeworkinggroup.org/society/index.htm>>. Acessado em: agosto 2021
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from grade.pro.
11. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
12. Vanzin JR, de Castro-Afonso LH, Santos MN, Manzato LB, Nakiri GS, Monsignore LM, et al. Casper vs. Closed-Cell Stent: Carotid Artery Stenting Randomized Trial. *Clin Neuroradiol* 2021;31:843-852. doi: 10.1007/s00062-020-00937-8. PMID: 32747973.
13. Montorsi P, Caputi L, Galli S, Ravagnani PM, Teruzzi G, Annoni A, et al. Carotid Wallstent Versus Roadsaver Stent and Distal Versus Proximal Protection on Cerebral Microembolization During Carotid Artery Stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 2020 24;13:403-414. doi: 10.1016/j.jcin.2019.09.007. PMID: 32007460.

ANEXOS

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

| TABELA DESCRITIVA DA CARACTERÍSTICA DE ESTUDOS EM TERAPÊUTICA | | | | | |
|---|---|--|---|--|--|
| ESTUDO | POPULAÇÃO | INTERVENÇÃO | COMPARAÇÃO | DESFECHO | TEMPO SEGUIMENTO |
| Vanzin JR, 2020 | 88 pacientes; idade em anos 73.5± 6.9; estenose sintomática da ICA ≥50%* Estenose assintomática da ICA ≥70%; sintomas definidos como AVI, AIT ou amaurose. Excluído: Oclusão total da artéria carótida alvo; AVC isquêmico <14 dias antes; IM <6 meses; cirurgia de grande porte 30 dias antes ou planejado para 30 dias após; IRC grave; diátese hemorrágica intratável ou estado de hipercoagulabilidade; risco para cardioembolismo; contraindicação para terapia antiplaquetária. | Stent camada dupla de nitinol + EPD (n=41) | Stent camada única, célula fechada + EPD (n=47) | Primários: Incidência, número e tamanho de novas lesões cerebrais isquêmicas (DW-MRI) Secundários: acidente vascular cerebral, AIT e IM (até 3 meses) | RM e avaliação neurológica entre 6h e 24h após o procedimento. Uma nova avaliação neurológica foi realizada no seguimento de 3 meses. |
| Montorsi P, 2020 | Incluídos 104 pacientes (idade em anos 72.4 ± 9) de alto risco, com placa rica em lipídios; estenose unilateral da artéria carótida de novo, sintomática (>50% estenose) ou assintomática (>70% estenose). <u>Excluídos:</u> AVC incapacitante agudo ou recente em evolução, história de AVC incapacitante grave, IAM 72 hs antes da CAS e fontes concomitantes de embolização cerebral potencial que confundiriam a avaliação neurológica. Critérios de exclusão anatômica: oclusão da carótida contralateral sem artéria comunicante posterior ipsilateral detectável, hemisfério isolado do vaso-alvo, oclusão da ECA do vaso-alvo, intracraniana, estenose significativa (> 50%) da CCA ipsilateral, e/ou CCA >50% de estenose abaixo da bifurcação. | GRUPO 1 Stent camada dupla de nitinol + EPD (n=27) GRUPO 3 Stent camada dupla de nitinol + proteção proximal (n=27) | GRUPO 2 Stent camada única (liga de cromo-cobalto) e célula fechada + EPD (n=25) GRUPO 4 Stent de camada única (liga de cromo-cobalto) e célula fechada + proteção proximal (n=25) | Primário: Microembolização cerebral avaliada por monitoramento com TCD (número de sinais microembólicos). Secundários: MACCE na internação e até 30 dias (óbito, todos AVC, embolia retiniana e IM); sucesso técnico e clínico; permeabilidade da ECA do vaso-alvo na angiografia ao final da CAS e no ultrassom Doppler no 1, 30 e 180 dias de seguimento e <u>reestenose significativa de stent aos 6 meses.</u> | As medidas dos desfechos foram repetidas em 24 horas, 30 dias e 6 meses pós-CAS. |

*. ECA, artéria carótida externa; CCA, artéria carótida comum; ICA, artéria carótida interna; NIHSS, National Institutes of Health scale score; mRS, modified Rankin scale; TCD, Doppler transcraniano; MACCE, eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos maiores;

MES, sinais microembólicos; EPD, dispositivos de proteção embólica distal; AIT, ataque isquêmico transitório; IM, infarto do miocárdio; AVI, acidente vascular cerebral isquêmico; DW-MRI, imagem de ressonância magnética ponderada em difusão; IRC, insuficiência renal crônica.

Tabela 3. GRADE

Sumário de Resultados:

Stent Camada Dupla de nitinol + EPD comparado a Stent Célula Fechada + EPD para estenose de carótida

Paciente ou população: Estenose de carótida

Contexto: Eficácia e segurança

Intervenção: Stent Camada Dupla de Nitinol + EPD

Comparação: Stent Célula Fechada + EPD

| Desfecho Nº de participantes (estudos) | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais (95% CI) | | | Certeza |
|---|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|
| | | Controle | Intervenção | Diferença | |
| Novas lesões cerebrais isquêmicas (DW-MRI) Nº de participantes: 88 (1 ECR) | RR 0.87 (0.53 para 1.44) | 44.7% | 38.9% (23.7 para 64.3) | 5.8% menos (21 menos para 19,7 mais) | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Número médio de novas lesões cerebrais isquêmicas Nº de participantes: 88 (1 ECR) | - | - | - | MD 0.4 menor (1.09 menor para 0.29 mais alto) | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Tamanho (mm) médio das novas lesões cerebrais isquêmicas Nº de participantes: 88 (1 ECR) | - | - | - | MD 1.1 menor (3.2 menor para 1 mais alto) | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Microembolização cerebral (TCD) Nº de participantes: 52 (1 ECR) | - | - | - | MD 2.8 menor (5.96 menor para 0.36 mais alto) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^a |

| Desfecho Nº de participantes (estudos) | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais (95% CI) | | | Certeza |
|--|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| | | Controle | Intervenção | Diferença | |
| Eventos cardíacos e cerebrovasculares maiores (MACCE) Nº de participantes: 140 (2 ECRs) | RR 1.46 (0.28 para 7.52) | 2.8% | 4.1% (0.8 para 20.9) | 1.3% mais (2 menos para 18,1 mais) | ⊕⊕⊕⊕ Alta |
| Reestenose significativa Nº de participantes: 52 (1 ECR) | RR 0.31 (0.01 para 7.26) | 4.0% | 1.2% (0 para 29) | 2.8% menos (4 menos para 25 mais) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^a |

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Não descreve a randomização; incerteza na alocação vendada; sem cegamento do avaliador; não fez análise por ITT