



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CLÁUDIA RAFAELA GONÇALVES FERNANDES

***Angioplastia versus Endarterectomia versus Terapêutica
Médica - Qual a Melhor Estratégia no Tratamento da Estenose
Carotídea?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR LINO MANUEL MARTINS GONÇALVES
DRA. JOANA SÍLVIA DELGADO SILVA

ABRIL/2019

ANGIOPLASTIA VERSUS ENDARTERECTOMIA VERSUS TERAPÊUTICA MÉDICA – QUAL A MELHOR ESTRATÉGIA NO TRATAMENTO DA ESTENOSE CAROTÍDEA?

Revisão Sistemática da Literatura

Cláudia Rafaela Gonçalves Fernandes¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

¹(rafaela.fernandes.28@gmail.com)

Co-Orientadora: Dra. Joana Sílvia Delgado Silva²

Assistente Hospitalar de Cardiologia no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra – Hospital Geral; Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

²Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Quinta dos Vales São Martinho do Bispo 3043-853, Coimbra.

²(joanadelgadosilva@gmail.com)

Orientador: Professor Doutor Lino Manuel Martins Gonçalves³

Professor Associado com Agregação da Unidade Curricular de Patologia Torácica e Vascular (Valência de Cardiologia) da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Chefe de Serviço de Cardiologia e Diretor do Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra – Hospital Geral.

³Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra – Hospital Geral, Quinta dos Vales São Martinho do Bispo 3043-853, Coimbra.

³(lgoncalv@ci.uc.pt)

ÍNDICE

Resumo.....	5
Abstract.....	7
Lista de abreviaturas e siglas.....	9
1. Introdução.....	11
2. Materiais e métodos.....	13
3. Resultados.....	16
3.1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	18
3.2. Resultados da angioplastia carotídea <i>versus</i> endarterectomia.....	25
3.3. Resultados da angioplastua carotídea <i>versus</i> tratamento médico otimizado.....	30
3.4. Síntese dos resultados dos estudos publicados incluídos na revisão sistemática.....	30
4. Discussão.....	37
4.1. Resultados da angioplastia carotídea <i>versus</i> endarterectomia.....	37
4.2. Resultados da angioplastia carotídea <i>versus</i> tratamento médico otimizado.....	44
5. Limitações.....	46
6. Conclusão.....	50
7. Agradecimentos.....	52
8. Referências bibliográficas.....	53
IX. Anexos	
IX.I. Anexo 1 – Tabelas de características dos estudos	
IX.II. Anexo 2 – Tabela de análise dos vieses dos estudos publicados incluídos na revisão sistemática	
IX.III. Anexo 3 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: EVA 3S (2008)	
IX.IV. Anexo 4 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: EVA 3S (2014)	
IX.V. Anexo 5 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: SAPPHIRE (2008)	
IX.VI. Anexo 6 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: SPACE (2008)	
IX.VII. Anexo 7 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: CREST (2010)	
IX.VIII. Anexo 8 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: CREST (2016)	
IX.IX. Anexo 9 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: ACST-2 (2013)	
IX.X. Anexo 10 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: ACT-1 (2016)	
IX.XI. Anexo 11 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: ICSS (2015)	
IX.XII. Anexo 12 – Escala de análise de estudos de coorte da CONSORT®: SPACE-2 (2016)	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos/estudos incluídos na revisão sistemática.....17

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Resultados dos estudos que comparam angioplastia carotídea com endarterectomia	31
Tabela II – Resultados do estudo que compara angioplastia carotídea com tratamento médico otimizado.....	36
Tabela III – Limitações dos estudos publicados incluídos na revisão sistemática, seu potencial efeito e justificação dos autores dos estudos.....	47
Tabela IV – Principais conclusões da revisão sistemática.....	51

RESUMO

Introdução

A estenose carotídea causa 15% dos acidentes vasculares cerebrais (AVC), os quais são responsáveis por 10,8% das mortes em Portugal. A angioplastia carotídea (CAS), a endarterectomia (CEA) e o tratamento médico otimizado (TMO) são importantes na prevenção desse evento cardiovascular *major*.

Métodos

Com o objetivo de *avaliar e comparar os eventos cardiovasculares (CV) major (AVC, enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou morte periprocedimento; AVC ipsilateral após o período periprocedimento e até 10 anos) a curto e longo prazo da CAS, CEA e TMO em doentes com estenose carotídea sintomática e assintomática*, foram comparados a CAS com os outros tratamentos disponíveis, a CEA e a TMO.

Foram pesquisados estudos randomizados e controlados (RCT) publicados entre 2008 e 2018 com as variáveis em estudo, nas bases de dados *Pubmed/MEDLINE, B-On, Embase, Clinical Trials da U.S. National Library of Medicine e International Clinical Trials Registry Platform* entre 1 de julho de 2018 e 31 de janeiro de 2019.

A informação foi recolhida sob a supervisão de um colaborador e as discrepâncias foram discutidas com outro colaborador. A informação foi sintetizada em tabelas comparativas para facilitar a sua análise. Quando em falta, foi completada com o protocolo e com publicações anteriores. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta de análise de viéses da Cochrane, pesquisa de literatura cinzenta, análise dos artigos pelo formulário de análise de estudos de coorte da CONSORT[®], e análise da significância estatística das medidas de resumo.

Resultados

Foram incluídos 14 RCT, 10 com resultados já publicados e 4 ainda em curso, com um total de 8176 participantes para CAS *versus* (vs) CEA, e de 513 participantes na CAS vs TMO. Todos os estudos publicados têm o risco de viés de performance e apenas dois estudos não têm risco de viés de deteção.

A CAS associa-se a AVC e morte periprocedimento e AVC ipsilateral não periprocedimento a 4 anos de seguimento (CAS = 11,1%; CEA = 6,2%; Razão de risco (HR) = 1,97, intervalo de confiança (IC) 95% 1,96-3,67; $p = 0,03$) pela elevada ocorrência de AVC ou morte periprocedimento (CAS = 9,6%; CEA = 3,9%; risco relativo (RR) = 2,50, IC 95% 1,2-5,1).

Noutro estudo há associação da CAS com AVC ou morte periprocedimento (CAS = 4,1%; CEA = 2,3%; HR = 1,79, IC 95% 1,14-2,82; $p = 0,01$), os quais ocorrem mais em doentes sintomáticos (CAS = 5,5%; CEA = 3,2%; HR = 1,74, IC 95% 1,02-2,98; $p = 0,04$), e à custa da maior incidência de AVC periprocedimento (CAS = 4,1%; CEA = 2,3%; $p = 0,01$) mas não de morte periprocedimento (CAS = 0,7%; CEA = 0,3%; $p = 0,18$).

Há uma maior incidência de EAM periprocedimento na CEA (CAS = 1,1%; CEA = 2,3%; $p = 0,03$). A CAS previne o AVC ipsilateral a 4 anos (CAS = 1,26%; CEA = 1,97%; RR = 0,75, IC 95% 0,17-3,37) e a 10 anos (CAS = 6,9%; CEA = 5,6%; HR = 0,99, IC 95% 0,64-1,52; $p = 0,96$), e não é inferior à CEA quanto aos eventos CV *major* periprocedimento e a 1 ano se o risco cirúrgico for normal (CAS = 3,8%±0,59; CEA = 3,4%±0,98; diferença de 0,4% para um limite superior de 2,27% e um IC 95%; $p = 0,01$).

O estudo que compara a CAS e o TMO não proporciona resultados fiáveis pela falta de poder estatístico.

Conclusão

A CAS não é inferior à CEA quanto aos eventos CV *major* periprocedimento e a 1 ano em doentes com risco cirúrgico normal, mas há um maior risco de AVC periprocedimento na CAS e de EAM periprocedimento na CEA. A médio e a longo prazo, a CAS previne a ocorrência de AVC ipsilateral. Não é possível retirar conclusões quanto à comparação entre CAS e TMO, pelo que se aguarda a conclusão de estudos em curso para retirar conclusões futuras.

Palavras-Chave: Estenose carotídea, Angioplastia, *Stent*, Endarterectomia, Tratamento Conservador

ABSTRACT

Background

Carotid stenosis causes 15% of strokes, which are responsible for 10,8% of deaths in Portugal. Carotid angioplasty stenting (CAS), endarterectomy (CEA) and best medical treatment (BMT) are important in preventing *major* cardiovascular (CV) events.

Methods

With the goal to *evaluate and compare CAS, CEA and BMT's short and long-term major CV events (periprocedural stroke, myocardial infarction (MI) or death; Ipsilateral stroke after periprocedural time and until 10 years) in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis*, CAS was compared with the other available treatments, CEA and BMT.

The search included databases such as *Pubmed/MEDLINE, B-On, Embase, Clinical Trials from U.S. National Library of medicine and International Clinical Trials Registry Platform*, between 1 of July of 2018 and 31 of January of 2019, for randomized controlled trials (RCT) with those variables and published between 2008 and 2018.

Information was gathered under the supervision of a collaborator and disagreements were discussed with another collaborator. Comparative tables were used to synthesize information in order to facilitate its analysis. Missing information was completed with the protocol and previous publications. The risk of bias was assessed by Cochrane's analysis tool, search of grey literature, CONSORT®'s formulary for RCT's analysis and the analysis of the statistical significance of resume measures.

Results

Fourteen RCT were included, 10 with published results and 4 still in progress, with a total of 8176 participants for CAS *versus* (vs) CEA, and 513 participants for CAS vs TMO. All published studies have the risk of performance bias and only two studies don't have detection bias risk.

CAS is associated with periprocedural stroke and death and non-procedural ipsilateral stroke at 4 years of follow-up (CAS = 11,1%; CEA = 6,2%; *hazard ratio* (HR) = 1,97, confidence interval (CI) 95% 1,96-3,67; $p = 0,03$) due to the high occurrence of periprocedural stroke or death (CAS = 9,6%; CEA = 3,9%; relative risk (RR) = 2,50, CI 95% 1,2-5,1). In another study there is an association between CAS and periprocedural stroke or death (CAS = 4,1%; CEA = 2,3%; HR = 1,79, CI 95% 1,14-2,82; $p = 0,01$), but more in symptomatic patients (CAS = 5,5%; CEA = 3,2%; HR = 1,74, CI 95% 1,02-2,98; $p = 0,04$), and due to the high incidence of

periprocedural stroke (CAS = 4,1%; CEA = 2,3%; $p = 0,01$) and not periprocedural death (CAS = 0,7%; CEA = 0,3%; $p = 0,18$).

There is a higher incidence of periprocedural MI in CEA (CAS = 1,1%; CEA = 2,3%; $p = 0,03$). CAS prevents ipsilateral stroke at 4 years (CAS = 1,26%; CEA = 1,97%; RR = 0,75, CI 95% 0,17-3,37) and at 10 years (CAS = 6,9%; CEA = 5,6%; HR = 0,99, CI 95% 0,64-1,52; $p = 0,96$), and it is not inferior to CEA as for periprocedural and one year CV *major* events in patients with normal surgery risk (CAS = 3,8%±0,59; CEA = 3,4%±0,98; difference of 0,4% for an upper limit of 2,27% and an CI 95%; $p = 0,01$).

The study that compares CAS and BMT does not provide trustful results due to the lack of statistical power.

Conclusions

CAS is not inferior to CEA as for the periprocedural and one-year *major* CV events in patients with normal surgery risk however there is a higher risk of periprocedural stroke in CAS and periprocedural MI in CEA. CAS prevents middle and long-term ipsilateral stroke. It's not possible to make conclusions regarding the comparison between CAS and BMT, therefore future developments must wait for the results of ongoing studies.

Keywords: Carotid stenosis, Angioplasty, Stent, Endarterectomy, Conservative treatment

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α	Alfa
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACST-2	<i>The asymptomatic carotid surgery trial-2</i>
ACT-1	<i>Asymptomatic carotid trial</i>
AIT	Acidente isquémico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
CAPTURE	<i>The carotid Acculink/Accunet post-approval trial to uncover unanticipated or rare events</i>
CAS	Angioplastia carotídea
CEA	Endarterectomia
CREST	<i>Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial</i>
CREST-2	<i>Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial-2</i>
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ESCALATE	<i>Endarterectomy versus stenting in chinese asymptomatic carotid stenosis patients</i>
EVA 3S	<i>Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis</i>
h	Horas
HR	Razão de risco
IC	Intervalo de confiança
ICSS	<i>International carotid stenting study</i>
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade

mg/dL	Miligramas por decilitro
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
RCT	Estudo randomizado e controlado
RR	Risco relativo
SAPPHIRE	<i>Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy</i>
SF-36	<i>Medical outcomes study 36-item short-form health survey</i>
SPACE	<i>Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy</i>
SPACE-2	<i>Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy-2</i>
TA	Tensão arterial
TMO	Tratamento médico otimizado
vs	<i>Versus</i>

1. INTRODUÇÃO

As doenças do aparelho circulatório foram responsáveis em 2015 por 29,8% dos óbitos em Portugal, sendo que 10,8% das mortes no país se deveram a acidentes vasculares cerebrais (AVC).¹ De facto, a taxa de mortalidade padronizada por doenças cardiovasculares em 2015 foi de 58,4%, sendo que o AVC isquémico foi responsável por 46,6% das mortes por AVC em Portugal², constituindo a terceira causa de morte mundial e a causa mais prevalente de défices a longo prazo.³

A estenose carotídea aterosclerótica, definida como como uma estenose $\geq 50\%$ do lúmen da artéria carótida extracraniana⁴, é a origem de 15% dos AVC.^{4,5} Esta pode ser sintomática, quando se associa a sintomas nos 6 meses prévios, ou assintomática, quando não se identificam sintomas anteriores ou quando estes ocorreram há mais de 6 meses.⁴ A clínica da estenose carotídea sintomática inclui défices motores, parestesias da face, braço e perna contralaterais à estenose carotídea, bem como a afasia (hemisfério dominante), *neglect* (hemisfério não dominante) e cegueira temporária ou permanente por êmbolos na retina.⁴

Os tratamentos dirigidos a esta patologia devem seguir as recomendações das *guidelines* de 2017 da *European Society of Cardiology*.⁴ Estes consistem no tratamento médico otimizado (TMO) e em procedimentos de revascularização invasiva como a endarterectomia (CEA) ou a angioplastia carotídea (CAS).⁴

A CAS implica uma avaliação da anatomia vascular por um exame de imagiologia (angiografia, angiotomografia computadorizada ou angiorressonância magnética) para adequar os materiais utilizados.⁶ O acesso ideal é a artéria femoral comum, sendo atualmente a artéria radial considerada um acesso alternativo, e o procedimento deve ser realizado sob sedação ligeira ou anestesia local.⁶ É feita uma angioplastia da artéria carótida interna com expansão do lúmen vascular e colocação de *stent* sob a placa aterosclerótica para prevenir a retração do vaso e limitar a embolização de fragmentos.⁶ É recomendada uma dupla antiagregação plaquetar prévia ao procedimento e mantida durante pelo menos um mês.^{4,6} O prolongamento da antiagregação plaquetar pode ser considerado em doentes com enfarte agudo do miocárdio (EAM) há menos de 12 meses e com baixo risco hemorrágico.⁴

Trata-se de uma técnica menos invasiva, tendo baixo risco de lesão de nervo craniano e de complicações relacionadas com a ferida cirúrgica e/ou hematoma cervical.^{4,5} É uma melhor opção quando há dificuldades no acesso cervical, seja por irradiação cervical prévia, estenoses recorrentes ou pela localização da estenose (muito alta ou proximal da artéria carótida comum).⁴

Já a CEA dispõe de duas técnicas cirúrgicas disponíveis, a tradicional e a em eversão.^{4,7} A técnica tradicional envolve uma incisão ao longo do bordo medial do músculo esternocleidomastoideu e disseção dos tecidos para um acesso direto às artérias carótidas.⁷ A artéria carótida interna é clampada enquanto é feita uma incisão ao longo do seu comprimento, sendo desclampada antes de remover a placa aterosclerótica, para que um *shunt* permita a vascularização distal.⁷ Após remoção da placa aterosclerótica, a artéria é encerrada com um enxerto que irá aumentar o diâmetro do vaso.⁷ O método em eversão implica a realização de uma incisão oblíqua na base da artéria carótida interna ao nível da origem da bifurcação da artéria carótida comum, a qual é encurtada e parcialmente evertida.⁷ Divide-se a placa aterosclerótica para permitir a sua remoção e a artéria é encerrada por sutura.⁷

Esta terapêutica é eficaz na redução do risco de AVC em doentes com estenose carótídea moderada a severa ($\geq 50\%$ do lúmen)⁵, tendo como reações adversas o EAM, lesão de nervo craniano e morte/AVC periprocedimento.⁴

A presente revisão sistemática da bibliografia visa responder à questão de investigação “*É melhor usar a angioplastia carótídea, a endarterectomia ou o tratamento médico conservador nos doentes com estenose carótídea sintomática e assintomática?*”. Para tal, tem como objetivo primário avaliar e comparar os resultados a curto e longo prazo da CAS em relação à CEA e ao TMO para doentes com estenose carótídea sintomática e assintomática. A população em estudo inclui os doentes com estenose carótídea ($\geq 50\%$) sintomática e assintomática e a CAS será comparada com a CEA e com o TMO segundo a ocorrência de eventos cardiovasculares *major* a curto e a longo prazo (AVC, EAM ou morte periprocedimento nos dias que mediaram a intervenção; AVC ipsilateral após os 30 dias que mediaram a intervenção e até 10 dias depois).

A relevância do tema prende-se com a elevada prevalência da doença cerebrovascular em Portugal e no mundo, constituindo a estenose carótídea assintomática uma causa importante de AVC isquémico, o qual é a origem de elevada morbimortalidade. Assim sendo, a existência de uma súmula dos tratamentos existentes para a estenose carótídea e respetiva comparação em termos de eventos cardiovasculares *major* a curto e a longo prazo afigura-se como uma revisão sistemática que reúne a informação científica mais recente. Até à data, ainda não foram publicadas revisões sistemáticas recentes que incluam uma comparação da CAS com as outras opções terapêuticas para a estenose carótídea sintomática e assintomática, o que torna esta revisão sistemática diferente das demais existentes e publicadas até então.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A população em estudo são doentes com estenose carotídea ($\geq 50\%$) sintomática e assintomática, pelo que os critérios de inclusão da mesma são “ter estenose carotídea $\geq 50\%$ sintomática” ou “ter estenose carotídea $\geq 50\%$ assintomática”, excluindo-se doentes sem esta patologia.

A CAS foi comparada com a CEA e o TMO segundo a ocorrência de eventos cardiovasculares *major* a curto e a longo prazo (AVC, enfarte do miocárdio ou morte peri-procedimento nos dias que mediaram a intervenção; AVC ipsilateral após os 30 dias que mediaram a intervenção e até 10 anos depois).

O objetivo primário consiste em *avaliar e comparar os eventos cardiovasculares major a curto e longo prazo da angioplastia carotídea, da endarterectomia e do tratamento médico conservador para doentes com estenose carotídea sintomática e assintomática*. Como curto prazo foi definido o período periprocedimento, médio prazo de 1-5 anos e de longo prazo ≥ 6 anos e até 10 anos.

Para tal foram pesquisadas as bases de dados *Pubmed/MEDLINE, B-On e Embase*, bem como as plataformas de registo de ensaios clínicos *Clinical Trials da U.S. National Library of Medicine e International Clinical Trials Registry Platform*. A equação de pesquisa utilizada foi “*Symptomatic carotid stenosis AND/OR asymptomatic carotid stenosis AND angioplasty AND/OR carotid stents AND/OR medical conservative treatment AND/OR endarterectomy*”, sendo que as palavras chave utilizadas foram “*angioplasty*”, “*endarterectomy*”, “*carotid stenosis*”, “*stent*” e “*conservative treatment*”. A pesquisa decorreu entre 1 de julho de 2018 e 31 de janeiro de 2019.

Os critérios de inclusão dos estudos consistiram em:

- Estudos randomizados e controlados (RCT);
- Estudos publicados em inglês;
- Estudos publicados na íntegra;
- Estudos em humanos;
- Estudos publicados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018;
- Doentes com estenose carotídea extracraniana sintomática ou assintomática;
- Doentes com idade ≥ 18 anos;
- Variáveis independentes em estudo devem incluir CAS e CEA ou CAS e TMO ou CAS, CEA e TMO;

- Angioplastia carotídea com recurso a *stent*;
- Variáveis dependentes em estudo devem incluir pelo menos o AVC, EAM ou morte periprocedimento ou o AVC ipsilateral após o período periprocedimento (pelo menos nos 30 dias que mediaram a intervenção) e/ou até 10 anos de seguimento.

Foram considerados como critérios de exclusão:

- Ausência de qualidade dos estudos publicados, através da análise dos mesmos pela escala de análise de estudos de coorte da CONSORT® (sendo admissível a ausência de designação de RCT no título, a complementação da informação com artigos já publicados, registo do estudo ou protocolo deste e a ausência de algumas informações em estudos publicados mas com resultados preliminares);
- Subanálises de estudos que respeitam os critérios de inclusão mas cuja subanálise não se relaciona diretamente com as variáveis dependentes.

A seleção dos estudos foi feita através de uma análise dos artigos cujos títulos e/ou resumos foram recuperados através da estratégia de pesquisa e que iam de encontro aos critérios de inclusão e de exclusão já referidos. Esta seleção teve por base o fluxograma da *Prisma 2009*.

A informação foi recolhida por um investigador, com a supervisão de um segundo colaborador. Quaisquer discrepâncias foram discutidas e, quando necessário, foi discutido com um terceiro colaborador. Foi extraída informação sobre o artigo em si, nomeadamente quanto ao nome dos autores, título da publicação, jornal em que foi publicado, ano da publicação, objetivos do estudo e parâmetros avaliados, participantes nos estudos, intervenção e desenho do estudo (tipo de estudo, instrumento de recolha de dados e métodos de tratamento de dados); bem como sobre os resultados de interesse. A informação em falta foi consultada nos protocolos e artigos prévios dos estudos incluídos na revisão, não tendo sido necessário requisitá-la aos autores do estudo.

Os dados recolhidos foram sintetizados em tabelas comparativas, permitindo assim o seu tratamento e síntese através de uma análise sistemática dos mesmos quanto às características da população, comparação entre as intervenções, respetivas variáveis e medidas de resumo.

As estratégias para redução do risco de viés consistiram na colheita da informação dos artigos por um investigador mas supervisionada por um segundo colaborador, sendo as discrepâncias identificadas e discutidas entre si, bem como com um terceiro colaborador quando necessário. Foi também utilizada a ferramenta de análise do risco de viés da

Cochrane⁸, análise da qualidade do artigo pelo formulário de análise de estudos de coorte da CONSORT⁹, bem como análise da significância estatística das medidas de resumo. Por fim, a pesquisa da literatura cinzenta através das plataformas de registo de ensaios clínicos não publicados e das bases de dados referidas anteriormente contribuiu para a redução do risco de viés na elaboração desta revisão sistemática.

O protocolo encontra-se disponível para consulta na plataforma PROSPERO[®] sob o número de registo 104433.

3. RESULTADOS

Foram recuperados 915 artigos/estudos pela pesquisa, dos quais 82 eram duplicados e 819 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão e/ou apresentarem critérios de exclusão. Dos 14 artigos/estudos incluídos, 4 são de RCT ainda em curso e sem publicações, 10 são de RCT com resultados publicados na íntegra ou preliminares. A *Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos/estudos incluídos na revisão sistemática* apresenta o fluxograma de seleção dos artigos/estudos.

Os estudos publicados que compararam a CAS com a CEA são o *Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis* (EVA 3S)^{10,11}, o *Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy* (SAPPHIRE)¹², o *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy* (SPACE)¹³, o *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial* (CREST)^{14,15}, o *International carotid stenting study* (ICSS)¹⁶, o *Asymptomatic carotid surgery trial-2* (ACTS-2)¹⁷ e o *Asymptomatic carotid trial* (ACT-1)¹⁸. Quanto à comparação entre CAS e TMO apenas foi incluído o estudo *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy-2* (SPACE-2).¹⁹ Foram também recuperados estudos ainda em curso, os quais são referidos na tabela I e depois na discussão dos resultados, nomeadamente o *Endarterectomy versus stenting in chinese asymptomatic carotid stenosis patients* (ESCALATE)²⁰, o estudo de Mannheim (2009)²¹, o estudo de Dick (2004)²² e o *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial-2* (CREST-2).²³

Todos os estudos publicados incluídos nesta revisão foram analisados pelo formulário da CONSORT[®] 9, os quais se encontram nos anexos. No que concerne a análise do poder estatístico de cada um, os estudos ACT-1¹⁸ e SPACE¹³ apresentaram um poder estatístico inferior a 80%, o que poderá constituir um viés na análise dos seus resultados. Todos os estudos apresentam o risco de viés de performance, uma vez que dado o desenho do estudo não é possível realizar a ocultação de participantes e de pessoal. Quanto ao viés de deteção, apenas os estudos CREST^{14,15} e EVA 3S^{10,11} são cegos para o investigador, sendo que os restantes estudos apresentam o risco deste viés pois não referem a existência de ocultação da avaliação do resultado. Pela análise efetuada os estudos incluídos não apresentam risco de viés de seleção, atrição ou de publicação de resultados seletiva. A análise do risco de viés de cada estudo pode ser consultada nos anexos.

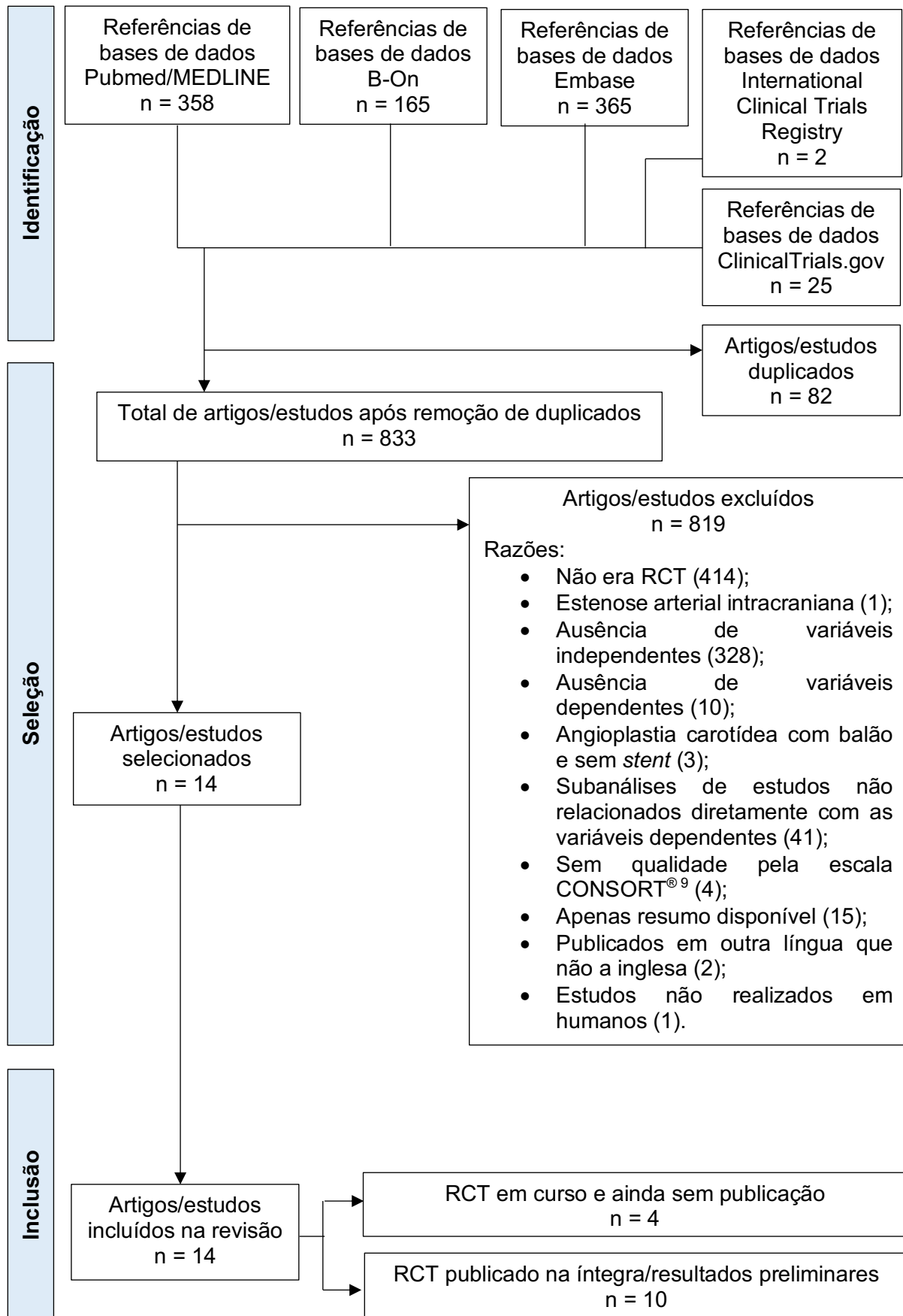


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos/estudos incluídos na revisão sistemática. (Legenda: RCT – Estudo Randomizado e Controlado. n – Número.)

3.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

O estudo EVA 3S^{10,11,24} é um RCT de não inferioridade com análise por intenção de tratar com o objetivo de comparar o risco-benefício da CAS (com dispositivo de proteção embólica a partir de 2003, utilizado em 92% dos participantes²⁵) com a CEA em doentes (≥ 18 anos) com estenose carotídea severa (60-99%) sintomática.^{10,11,24} A população amostral tinha um total de 527 doentes (maioria com idade ≥ 70 anos), 262 randomizados para a CEA (em que 3 não realizaram o procedimento e 2 fizeram CAS) e 265 para a CAS (1 fez CEA e 4 não realizaram o procedimento).^{10,11,24} Permaneceram 262 doentes da CAS e 265 da CEA em seguimento, o qual durou em média 7,1 anos (máximo de 10 anos).^{10,11,24}

O parâmetro primário avaliado foi a taxa de AVC ou morte periprocedimento.^{10,11,24} O seguimento durou 10 anos através da avaliação neurológica às 48 horas (h), 30º dia, 6 meses e depois a cada 6 meses até concluir 4 anos; avaliação do estado vital através dos registos civis municipais^{10,11,24}; entrevista telefónica com auxílio de neurologista e consulta dos registos médicos ou dos familiares em caso de morte ou incapacidade de comunicar para avaliar a ocorrência de AVC, EAM e a performance do procedimento de revascularização; aplicação do questionário de verificação de ausência de AVC; e ecografia carotídea (entre 2011 e 2012).^{10,11,24} A avaliação da ocorrência de EAM no primeiro mês baseou-se na clínica, doseamento de enzimas cardíacas e alterações no eletrocardiograma.²⁶

Doentes sob CAS fizeram dupla antiagregação plaquetar com ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel ou ticlopidina com início 3 dias antes e que mantiveram até 1 mês.^{10,11,24} A análise estatística utilizou a avaliação gráfica e o teste supremo de *Kolmogorov-type* para avaliar a proporção dos *hazards*, sendo as funções de *hazard* estimadas com o modelo de uniformização de Kernel.^{10,11,24}

O estudo SAPPHIRE é um RCT de não inferioridade com análise por intenção de tratar, cujo objetivo era determinar uma estratégia de revascularização para a população alvo através de uma comparação entre a CAS (com dispositivo de proteção embólica em 95,6% dos participantes) e a CEA.^{12,27}

A população alvo são doentes (≥ 18 anos) com maior risco para CEA (condições consideradas de maior risco podem ser consultados nos anexos) e estenose carotídea sintomática ($\geq 50\%$) ou assintomática ($\geq 80\%$).^{12,27} A população amostral teve um total de 747 doentes (média de idades de 73 anos), embora apenas 334 foram randomizados, 167 para a CAS e 167 para a CEA. Na CAS, 8 não realizaram o procedimento e permaneceram 143 em

seguimento a 3 anos. Na CEA 6 não realizaram o procedimento e 117 permaneceram no seguimento a 3 anos.^{12,27}

O parâmetro primário avaliado foi a incidência cumulativa de morte/AVC/EAM periprocedimento ou morte/AVC ipsilateral entre o 31º dia e 1 ano.^{12,27} A duração do seguimento foram 3 anos e foi realizado através de consultas de seguimento ao 30º dia, 6 e 12 meses e depois anualmente; ecografia carotídea antes da alta e nas consultas de seguimento (exceto ao 30º dia) e no caso de sugestão de reestenose faria angiografia carotídea^{12,27}; avaliação neurológica com a escala de AVC do *National Institutes of Health* (NIH) e monitorização de eventos adversos às 24h após procedimento e diariamente até à alta, bem como nas consultas de seguimento, sendo que défices neurológicos com duração > 48h implicavam exames imagiológicos.^{12,27}

Todos os doentes fizeram AAS com início 72h antes e manutenção indefinida depois do procedimento, e heparina intraprocedimento.^{12,27} Doentes sob CAS fizeram também clopidogrel com início 24h antes e mantido nas 2-4 semanas depois do procedimento.^{12,27} A análise estatística de dados categóricos foi feita pela média do teste de *Fisher*, os intervalos de confiança foram estimados pelo uso da aproximação normal à distribuição nominal e a análise de *Weibull* estimou a sobrevivência a 5 anos.^{12,27}

O estudo SPACE¹³ é um RCT de não inferioridade e com análise por intenção de tratar e per-protocolo, cujo objetivo era testar a hipótese de que a CAS não era inferior à CEA no tratamento da estenose carotídea na população alvo.¹³ Esta eram doentes (≥ 50 anos) com estenose carotídea severa ($\geq 70\%$) sintomática.¹³ Foi utilizado dispositivo de proteção embólica em 27% dos participantes.²⁸ A população amostral obteve um total de 1214 doentes (média de idades de 68 anos na CAS e 69 anos na CEA), com 613 randomizados para CAS e 601 randomizados para CEA.¹³ Dos doentes no grupo da CAS, 6 anularam o consentimento informado e 607 permaneceram no seguimento e na análise por intenção de tratar mas 34 doentes foram excluídos da análise per-protocolo por violações do protocolo.¹³ Dos doentes no grupo da CEA, 12 anularam o consentimento informado, 589 permaneceram no seguimento e na análise por intenção de tratar mas 26 foram excluídos por violações do protocolo e não integraram a população per-protocolo.¹³

O parâmetro primário avaliado foi AVC ipsilateral/morte por qualquer causa entre a randomização e até 30 dias após tratamento.¹³ O seguimento teve uma duração de 2 anos e foi realizado através de avaliação clínica por neurologista antes e 1 dia depois do procedimento; avaliação clínica e ecografia carotídea ao 7º e 30º dias, 6, 12 e 24 meses.¹³ O

estudo foi terminado antes do previsto pois consideraram que não seria possível atingir o número amostral determinado inicialmente e em tempo razoável.¹³

Todos os doentes cumpriram tratamento antitrombótico, sendo que a maioria fez AAS a longo prazo.¹³ Doentes sob CAS receberam mais frequentemente terapêutica dupla.¹³ A análise estatística usou o teste de *Wilcoxon-Gehan* para comparar os tratamentos e a análise de subgrupos usou a regressão univariável de *Cox*.¹³

O estudo CREST^{14,15} é um RCT com análise por intenção de tratar cujo objetivo primário era comparar a CAS (com dispositivo de proteção embólica em 96,1% dos participantes) com a CEA para o tratamento da estenose carotídea e prevenção de AVC recorrente na população alvo. Esta consistia em doentes (≥ 18 anos) com estenose carotídea sintomática ($\geq 50\%$ na angiografia) e assintomática a partir de 2005 ($\geq 70\%$ na angiografia).^{14,15} A população amostral obteve um total de 2522 doentes (média de idades de 69 anos), 1271 randomizados para CAS e 1251 para CEA. Dos doentes no grupo da CAS, 36 anularam o consentimento informado, 73 realizaram CEA e 33 foram perdidos no seguimento.^{14,15} Dos doentes no grupo da CEA, 64 anularam o consentimento informado, 13 realizaram CAS e 47 foram perdidos no seguimento (média de 7,4 anos de seguimento, máximo de 10 anos).^{14,15}

O parâmetro primário avaliado foi um composto de qualquer AVC, EAM ou morte durante o período de periprocedimento ou AVC ipsilateral nos 4 e 10 anos após a randomização.^{14,15} O seguimento durou 10 anos e consistiu em avaliações neurológicas através da escala modificada de *Rankin* e do questionário de acidente isquémico transitório (AIT) antes do procedimento, às 18 e 54h depois, 1º mês e depois a cada 6 meses, e do estado geral de saúde com a escala *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36)^{14,15}; avaliação de enzimas cardíacas antes do procedimento e às 6 e 8h depois; e eletrocardiograma antes do procedimento, às 6 e 48h e 1º mês; ecografia carotídea antes do procedimento, 1 e 6 meses depois e anualmente.^{14,15}

Todos os doentes receberam TMO de acordo com a melhor evidência científica à data. Idealmente pelo menos 48h antes dos procedimentos todos fizeram AAS e na CAS também fizeram clopidogrel.^{14,15} Para manutenção, os doentes submetidos a CEA faziam AAS durante 1 ano e os doentes submetidos a CAS faziam AAS e clopidogrel ou ticlopidina, durante pelo menos 4 semanas.^{14,15} Quanto à análise estatística, os intervalos de confiança foram obtidos por técnicas de *bootstrap*.^{14,15}

O estudo ICSS^{16,29,30} é um RCT com análise por intenção de tratar e per-protocolo cujo objetivo principal era comparar a segurança e eficácia a longo prazo da CAS (com dispositivo de proteção embólica recomendado, e utilizado em 72% dos participantes) e CEA na população alvo. Esta eram doentes (≥ 40 anos) com estenose carotídea sintomática ($\geq 50\%$).^{16,29,30} A população amostral tinha um total de 1713 doentes (média de idades de 70 anos), 855 randomizados para CAS e 858 randomizados para CEA.^{16,29,30} No grupo da CAS, 2 anularam o consentimento, 853 integraram a análise por intenção de tratar e o seguimento mas só 828 realizaram CAS pois 9 foram submetidos a CEA e 16 não realizaram o procedimento.^{16,29,30} A média de seguimento foi 4,2 anos, com um máximo de 10 anos.¹⁶ Na análise per-protocolo foram incluídos 752 doentes pois 76 não completaram o tratamento por interrupção deste, eventos fatais ou perdas no seguimento.^{16,29} No grupo da CEA foram seguidos e incluídos 857 doentes (1 anulou o consentimento informado), mas só 821 foram submetidos a CEA pois 15 realizaram CAS e 21 nenhum dos procedimentos.^{16,29} Já na análise per-protocolo foram incluídos 811 doentes devido a perdas no seguimento, interrupção do procedimento ou eventos fatais.^{16,29}

O parâmetro primário avaliado foi AVC fatal ou com sequelas em qualquer território após a randomização.^{16,29,30} O seguimento durou 10 anos e foi implementado pela aplicação da escala de *Rankin* antes e após o procedimento ao 30º dia, 6 meses e depois anualmente e com ecografia carotídea nas consultas de seguimento.^{16,29,30}

Os doentes submetidos a CAS fizeram dupla antiagregação com AAS e clopidogrel.^{16,29,30} Todos fizeram anticoagulação com heparina.^{16,29,30} Na análise estatística o método de *hazard* proporcional de Cox foi usado para calcular a razão de risco (HR) e intervalos de confiança, bem como a análise de subgrupos.^{16,29,30} Na análise per-protocolo os métodos de regressão binominal foram usados para estimar as diferenças de risco absoluto e os rácios de risco relativo (RR) periprocedimento.^{16,29,30} O teste X^2 foi usado para avaliar as diferenças entre os 2 grupos.^{16,29,30}

O estudo ACST-2^{17,26,31} é um RCT com análise por intenção e tratar cujos objetivos primários são comparar os riscos periprocedimento (EAM, AVC e morte) e averiguar a prevenção a longo prazo (até 5 anos ou mais) de AVC, especialmente com sequelas ou fatal, através da comparação da CAS (com dispositivo de proteção embólica recomendado, e utilizado em 98% dos participantes até à data) com a CEA. A população alvo são doentes (≥ 18 anos) com estenose carotídea assintomática.^{17,26,31} A população amostral tem um total de 986 doentes (média de idades de 69 anos), 493 randomizados para CEA e 493 para CAS.¹⁷

Os parâmetros primários avaliados são o risco periprocedimento definido como EAM, AVC ou morte nos 30 dias após o procedimento e as taxas a longo prazo de AVC com sequelas ou fatal durante o seguimento dos doentes.^{17,26} O seguimento durou 5 anos e consistiu na realização de ecografia carotídea antes da alta; consulta médica por neurologista 1 mês depois do procedimento para avaliar a ocorrência de AVC ou EAM periprocedimento e anualmente por carta com questionário de saúde até aos 5 anos.^{17,26,31}

O estudo ACT-1¹⁸ é um RCT de não inferioridade com análise por intenção de tratar cujo objetivo principal é comparar os resultados da CEA com a CAS (com dispositivo de proteção embólica em 97,8% dos participantes) na população alvo. Incluiu doentes (≤ 79 anos) com estenose carotídea sintomática severa (70-99%) com risco normal de complicações cirúrgicas.¹⁸

A população amostral tinha um total de 1453 doentes (média de idades de 68 anos), 1089 randomizados para CAS e 364 randomizados para CEA.¹⁸ No grupo da CAS 1032 doentes realizaram o procedimento, 57 anularam o consentimento informado, 4 tiveram um procedimento ineficaz, 6 convertidos a CEA, 16 submetidos a CEA e 31 não realizaram intervenção.¹⁸ No seguimento a 1 ano houve 15 óbitos, 28 anulações do consentimento informado, 57 doentes perdidos e 76 que não atingiram a janela de seguimento.¹⁸ Aos 4 anos de seguimento houve 58 óbitos, 44 anulações de consentimento informado, 73 doentes perdidos e 466 que não atingiram a janela de seguimento.¹⁸ No grupo da CEA, 343 doentes realizaram o procedimento, 21 anularam o consentimento informado, 1 realizou CAS e 20 não foram intervencionados.¹⁸ A 1 ano de seguimento houve 4 óbitos, 26 anulações de consentimento informado, 19 doentes perdidos no seguimento e 22 que não atingiram a janela de seguimento.¹⁸ Aos 4 anos de seguimento houve 13 óbitos, 26 anulações de consentimento informado, 28 perdas no seguimento e 150 não atingiram a janela de seguimento.¹⁸

O parâmetro primário avaliado foi um composto de morte, AVC (ipsilateral ou contralateral, *major* ou *minor*) e EAM periprocedimento, bem como AVC ipsilateral do 31º ao 365º dia.¹⁸ O seguimento durou 5 anos e baseou-se numa avaliação neurológica e colheita de informação clínica antes e um dia depois do procedimento, a 1, 6 e 12 meses depois e anualmente até 5 anos de seguimento.¹⁸

Todos os doentes realizaram AAS com início 3 dias antes do procedimento e manutenção por tempo indefinido.¹⁸ Se submetidos a CAS fizeram também clopidogrel com início 3 dias antes e manutenção até 30 dias depois.¹⁸ Em ambos os procedimentos os doentes fizeram anticoagulação com heparina ou bivalirudina.¹⁸

O estudo de Mannheim²¹ é um RCT com fase de recrutamento completa, cujo objetivo primário é sobreponível ao parâmetro primário avaliado de comparação da mortalidade e morbidade cardiovascular, o que inclui a morbidade cardíaca e neurológica (AVC e AIT), nos dois tratamentos invasivos da estenose carotídea assintomática (ao longo de 2 anos), através da comparação da CAS (com dispositivo de proteção embólica) com a CEA. A população alvo foram doentes (18-80 anos) com estenose carotídea severa ($\geq 70\%$) assintomática.²¹

O seguimento é feito aos 3 e 6 meses e depois anualmente, não definindo data limite nem qual o método de seguimento.²¹ Antes dos procedimentos os doentes iniciam AAS, o qual mantém durante o seguimento permanentemente, fazendo também heparina no procedimento e nas 12h seguintes.²¹

O estudo ESCALATE²⁰ é um RCT em fase de recrutamento, cujo objetivo é verificar a eficácia e segurança da CAS face à CEA em doentes (≥ 50 anos) com estenose carotídea assintomática. O parâmetro primário avaliado é a incidência de um composto de resultados de EAM, AVC e qualquer morte periprocedimento.²⁰ O seguimento tem uma duração de 2 anos.

O estudo SPACE-2¹⁹ é um RCT de não inferioridade, inicialmente com 3 braços (CAS, CEA e TMO) mas depois deu origem a 2 RCT paralelos devido à baixa taxa de doentes incluídos. O RCT número 1 comparava a CEA e TMO com TMO isolada, sendo que o RCT número 2 comparava CAS e TMO com TMO isolada.¹⁹ O objetivo era comparar os efeitos preventivos de AVC na TMO isolada, TMO e CEA ou TMO e CAS na população alvo.¹⁹ De referir que o uso de dispositivos de proteção embólica (sem referência à sua percentagem de utilização) e *stents* ficou à escolha do profissional que executasse o procedimento.¹⁹

A população alvo consistia em doentes (50-85 anos) com estenose carotídea (70-99%) assintomática.¹⁹ A população amostral teve um total de 513 doentes (média de idades de 68 anos no TMO, 69 anos na CAS e 70 anos na CEA), 113 na TMO, 203 na CEA vs TMO e 197 na CAS vs TMO.¹⁹ O estudo terminou precocemente por falta de doentes incluídos.¹⁹

O parâmetro primário de segurança avaliado foi a taxa combinada de morte/qualquer AVC periprocedimento, e o de eficácia foi a taxa cumulativa de morte/qualquer AVC periprocedimento e taxa de AVC isquémico ipsilateral nos 5 anos de seguimento.¹⁹ O seguimento durou 5 anos e o método era através da recolha da informação médica e clínica e registo no processo clínico do doente e num formulário de caso eletrónico.¹⁹

A TMO foi aplicada segundo o melhor conhecimento científico à data.¹⁹ Os doentes no grupo da CEA fizeram AAS ou clopidogrel com início 3 dias antes e manutenção depois do procedimento.¹⁹ Os doentes no grupo da CAS faziam dupla antiagregação plaquetar (AAS e clopidogrel) com início 3 dias antes e manutenção nas 6 semanas seguintes.¹⁹

O estudo CREST-2²³ engloba dois RCT paralelos e independentes, de superioridade e com análise por intenção de tratar, ainda em fase de recrutamento e cujo objetivo é avaliar se a CEA ou a CAS associadas ao TMO são superiores ao TMO isolado na prevenção de AVC na população alvo.²³ O desenho do estudo é igual ao do estudo SPACE-2 quando este se converteu a dois RCT paralelos.

A população alvo é composta por doentes (≥ 35 anos) com estenose carotídea severa ($\geq 70\%$) assintomática.²³ O parâmetro primário avaliado é um composto de AVC e morte nos 44 dias após randomização e AVC ipsilateral até 4 anos.²³ O seguimento prolonga-se por 4 anos e baseia-se na aplicação da escala de AVC da NIH às 12 e 36h após o procedimento²³; visitas de seguimento com aplicação da escala de AVC da NIH²³, história médica, questionário para avaliar a ausência de AVC, escala modificada de *Rankin*, avaliação da tensão arterial (TA) e função cognitiva ao 44º dia, 12 meses e depois anualmente até perfazer 48 meses e, se não fosse possível, através de entrevista telefónica para avaliar a função cognitiva.²³

O estudo de Dick²² é um RCT que já terminou o recrutamento e cujo objetivo é analisar os resultados neurológicos e cardiovasculares em doentes tratados com CAS eletiva (com dispositivo de proteção embólica) e TMO, comparando-a com TMO isolado. A população alvo são doentes com estenose carotídea severa ($\geq 80\%$) assintomática.²²

O parâmetro principal avaliado consiste em eventos neurológicos (ipsilateral e contralateral), eventos adversos cardiovasculares *major* (composto de EAM, AVC e morte cardiovascular) e qualquer morte até 2 anos de seguimento.²² O seguimento inicial são 2 anos após randomização e o secundário são 10 anos após randomização.²² Não referem qual o método de seguimento.²² O TMO inclui o uso de estatina, clopidogrel e modificação dos fatores de risco cardiovasculares segundo o melhor conhecimento científico à data.²²

As características dos estudos encontram-se em maior detalhe nos anexos, sendo que os parâmetros secundários avaliados podem também ser consultados na tabela I. A análise estatística dos estudos incluiu o método de *Kaplan-Meier* para estimar a probabilidade de eventos/apresentar graficamente os resultados, e a análise *log-rank* foi usada para estimar as diferenças entre grupos. Outros métodos de análise estatística em cada estudo específico já foram referidos anteriormente. É de ressaltar que as técnicas de revascularização em todos

os estudos foram realizadas por profissionais experientes e tendo em conta o melhor conhecimento científico à data.

Os resultados serão apresentados tendo em conta as intervenções CAS *versus* (vs) CEA e CAS vs TMO. Considerarei como estatisticamente significativos resultados cujo valor de p era inferior a alfa (α) e, em caso de HR e RR, quando o intervalo de confiança (IC) não incluía a hipótese nula. A *Tabela I - Resultados dos estudos que comparam angioplastia carotídea com endarterectomia* e a *Tabela II – Resultados do estudo que compara angioplastia carotídea com tratamento médico otimizado* resumem os resultados dos estudos incluídos.

3.2. RESULTADOS DA ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA VERSUS ENDARTERECTOMIA

A população amostral de todos os estudos era heterogénea e representativa da população, semelhante entre grupos, limitando a ocorrência de confundidores. A análise de subgrupos segundo as características da população é indicada para cada estudo quando tem potencial efeito confundidor.

No estudo EVA 3S¹⁰ a probabilidade de ocorrer AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral não periprocedimento aos 4 anos de seguimento é maior na CAS (CAS = 11,1%; CEA = 6,2%; HR = 1,97; IC 95% 1,06-3,67, $p = 0,03$). Também o AVC ou morte periprocedimento na CAS é maior do que na CEA (HR = 1,77; IC 95% 1,03-3,02; $p = 0,04$, análise por intenção de tratar).¹⁰ Não há no entanto diferenças significativas quanto à ocorrência de qualquer AVC ou morte aos 4 anos de seguimento (HR = 1,39; IC 95% 0,96-2,00; $p = 0,08$, análise por intenção de tratar), qualquer AVC com sequelas ou morte periprocedimento ou qualquer AVC ipsilateral fatal com sequelas não periprocedimento (HR = 2,00; IC 95% 0,75-5,33; $p = 0,17$), qualquer AVC fatal ou com sequelas ou morte periprocedimento aos 4 anos de seguimento (HR = 1,68; IC 95% 0,74-3,84, $p = 0,22$), qualquer AVC fatal ou com sequelas ou morte periprocedimento (HR = 1,68; IC 95% 0,74-3,84; $p = 0,22$), qualquer AVC com sequelas ou morte aos 4 anos de seguimento (HR = 1,20; IC 95% 0,78-1,85; $p = 0,41$).¹⁰

Já no que diz respeito ao RR, o estudo EVA 3S¹⁰ apresenta maior risco na CAS quanto a AVC ou morte periprocedimento (CAS = 9,6%, IC 95% 6,4-14,0%; CEA = 3,9%, IC 95% 2,0-7,2; RR = 2,5, IC 95% 1,2-5,1). Contudo, não é possível concluir o mesmo quanto a qualquer AVC com sequelas ou morte periprocedimento (CAS = 3,4%, IC 95% 1,7-6,7%; CEA = 1,5%, IC 95% 0,5-4,2%; RR = 2,2, IC 95% 0,7-7,2) ao risco a 4 anos de AVC ipsilateral (CAS =

1,26%, IC 95% 0-3%; CEA = 1,97%, IC 95% 0-4%; RR = 0,75, IC 95% 0,17-3,37), quanto ao risco de AVC não periprocedimento nos 4 anos de seguimento (CAS = 4,49%, IC 95% 1,67-7,31%; CEA = 4,94%, IC 95% 1,86-8,01%; RR = 1,02, IC 95% 0,42-2,44) e quanto a morte não periprocedimento a 4 anos (CAS = 16,1%, IC 95% 11,1-21,2; CEA = 16,0, IC 95% 10,9-21,2; RR = 1,07, IC 95% 0,75-1,71).¹⁰

A longo prazo, nem aos 5 nem aos 10 anos de seguimento o estudo EVA 3S¹¹ permite tecer conclusões sobre a ocorrência de AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral não periprocedimento (CAS = 11,0%; CEA = 6,3%; HR = 1,85, IC 95% 1,00-3,40, $p = 0,04$, aos 5 anos | CAS = 11,5%; CEA = 7,6%; HR = 1,70, IC 95% 0,95-3,06, $p = 0,07$, aos 10 anos). Não há diferenças estatisticamente significativas quanto a AVC ou morte periprocedimento aos 10 anos (CAS = 17,4%; CEA = 15,4%; HR = 1,31, IC 95% 0,84-2,06, $p = 0,24$), nem quanto a AVC fatal ou com sequelas ou morte periprocedimento aos 10 anos (CAS = 9,4%; CEA = 8,5%; HR = 1,30, IC 95% 0,69-2,46, $p = 0,41$).¹¹ Também a incidência cumulativa de morte a 10 anos não apresenta diferenças estatisticamente significativas (CAS = 39,0%; CEA = 38,7%; HR = 1,00, IC 95% 0,77-1,33, $p = 0,97$).¹¹

Em análise per-protocolo do EVA 3S¹¹ não há diferença na ocorrência de AVC ipsilateral (HR = 0,79, IC 95% 0,28-2,29, $p = 0,67$) e o risco cumulativo a 4 anos do AVC pós procedimento foi semelhante em prospectiva (4,8%, IC 95% 2,6-7,9) e em retrospectiva (4,4%, IC 95% 2,2-6,6).

O estudo SAPPHERE¹² demonstrou que a CAS não é inferior à CEA quanto ao parâmetro primário avaliado com um ano de seguimento. Contudo não foram encontradas diferenças significativas quanto ao parâmetro secundário avaliado (incidência cumulativa de morte/AVC/EAM periprocedimento ou morte/AVC ipsilateral entre o 31º dia e 1 ano e entre 1 e 3 anos) (CAS = 24,6%; CEA = 26,9%; diferença absoluta de -2,3%, IC 95% -11,8-7,0, $p = 0,71$) no seguimento a 3 anos.¹² No intervalo de 1 a 3 anos a maioria dos eventos adversos foi devido a morte mas não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (morte: CAS = 18,6%; CEA = 21%; diferença absoluta = -2,4, IC 95% -10,9-6,1, $p = 0,68$ | AVC: CAS = 9%; CEA = 9%; diferença absoluta = 0, IC 95% -6,1-6,1, $p = 0,99$ | EAM: CAS = 5,4%; CEA = 8,4%; diferença absoluta = -3,0, IC 95% -8,4-2,4, $p = 0,39$).¹² A maioria das mortes foram devido a causas cardíacas ou não neurológicas.¹²

O estudo SPACE¹³, não comprovou a não inferioridade da CAS quanto ao parâmetro primário avaliado (AVC ipsilateral/morte por qualquer causa entre a randomização e até 30 dias após o tratamento) por ausência de poder estatístico (CAS = 6,45%; CEA = 6,92%; diferença absoluta no teste de não inferioridade = 0,47%; IC 95% -2,41-3,35%; $p = 0,09$), e

no seguimento a dois anos não apresentou diferenças significativas quanto a morte (CAS = 6,3%; CEA = 5,5%; HR = 1,11, IC 95% 0,67-1,85, $p = 0,68$, na análise por intenção de tratar | CAS = 6,2%; CEA = 4,9%; HR = 1,14, IC 95% 0,67-1,94, $p = 0,63$, na análise per-protocolo), AVC ipsilateral pós procedimento aos 2 anos (CAS = 2,2%; CEA = 1,9%; HR = 1,17, IC 95% 0,51-2,70, na análise por intenção de tratar | CAS = 2,3%; CEA = 2,0%; HR = 1,18, IC 95% 0,51-2,73 na análise per-protocolo) e AVC isquémico ipsilateral nos 2 anos e AVC/morte periprocedimento (CAS = 9,5%; CEA = 8,8%; HR = 1,10, IC 95% 0,75-1,61, $p = 0,62$, na análise por intenção de tratar | CAS = 9,4%; CEA = 7,8%; HR = 1,23, IC 95% 0,82-1,83, $p = 0,31$, na análise per-protocolo).¹³

Na análise de subgrupos quanto a AVC isquémico ipsilateral e qualquer AVC/morte periprocedimento foi encontrada uma associação positiva através de análise com *forest plot* com a idade, sendo que doentes com 68 anos ou menos têm melhores resultados na CAS (CAS = 5,0%; CEA = 9,0%; HR = 0,54, IC 95% 0,28-1,03, $p = 0,004$, análise por intenção de tratar | CAS = 4,8%; CEA = 8,0%; HR = 0,57, IC 95% 0,29-1,14, $p = 0,005$, análise per-protocolo) pois HR < 1 favorece a CAS, e doentes com mais de 68 têm melhores resultados na CEA (CAS = 13,7%; CEA = 8,6%; HR = 1,80, IC 95% 0,96-3,40, $p = 0,004$, análise por intenção de tratar | CAS = 13,8; CEA = 7,6%; HR = 2,00, IC 95% 0,90-4,44, $p = 0,005$ na análise per protocolo) pois HR > 1 favorece a CEA.¹³

No estudo CREST¹⁴ a hipótese nula era de que os dois tratamentos eram equivalentes e a alternativa era de que os tratamentos diferiam. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto ao parâmetro primário avaliado (composto de AVC, EAM ou morte durante o período periprocedimento ou AVC ipsilateral nos 4 anos após a randomização) durante o período periprocedimento (CAS = 5,2%; CEA = 4,5%; HR = 1,18, IC 95% 0,82-1,68, $p = 0,38$), nem ao final dos 4 anos de seguimento (CAS = 7,2%; CEA = 6,8%; HR = 1,11, IC 95% 0,81-1,51, $p = 0,51$).¹⁴ Na análise entre doentes sintomáticos e assintomáticos, as diferenças encontradas no período periprocedimento e aos 4 anos não são estatisticamente significativas (Periprocedimento: CAS = 6,7%, CEA = 5,4%, HR = 1,26, IC 95% 0,81-1,96, $p = 0,96$, em doentes sintomáticos; CAS = 3,5%, CEA = 3,6%, HR = 1,02, IC 95% 0,55-1,86, $p = 0,30$, em doentes assintomáticos | Aos 4 anos: CAS = 8,6%, CEA = 8,4%; HR = 1,08, IC 95% 0,74-1,59, $p = 0,69$, em doentes sintomáticos; CAS = 5,6%, CEA = 4,9%, HR = 1,17, IC 95% 0,69-1,98, $p = 0,56$, em doentes assintomáticos).¹⁴

Quanto à incidência de morte periprocedimento em cada grupo não houve diferenças estatisticamente significativas (CAS = 0,7%; CEA = 0,3%; $p = 0,18$), mas houve uma maior associação estatisticamente significativa entre AVC periprocedimento ou AVC ipsilateral após procedimento em período de periprocedimento (CAS = 4,1; CEA = 2,3; HR = 1,79, IC 95%

1,14-2,82, $p = 0,01$), mas não a 4 anos (CAS = 6,2; CEA = 4,7; HR = 1,44, IC 95% 1,00-2,06, $p = 0,049$).¹⁴

Contudo registou-se uma maior incidência de AVC periprocedimento na CAS (CAS = 4,1%; CEA = 2,3%; $p = 0,01$) e de EAM periprocedimento na CEA (CAS = 1,1%; CEA = 2,3%; $p = 0,03$), sendo que ambos os valores são estatisticamente significativos.¹⁴ Após o período periprocedimento a incidência de AVC ipsilateral foi baixa e semelhante entre ambos os grupos (CAS = 2,0%; CEA = 2,4%; $p = 0,85$), não sendo estatisticamente significativo pelo que não depreendemos que seja superior em algum dos grupos.¹⁴

Verificou-se também que a ocorrência de AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral após procedimento é maior na CAS em periprocedimento (CAS = 4,4%; CEA = 2,3%; HR = 1,90, IC 95% 1,21-2,98, $p = 0,005$) e aos 4 anos (CAS = 6,4%; CEA = 4,7%; HR = 1,50, IC 95% 1,05-2,15, $p = 0,03$).¹⁴ Esta é estatisticamente superior em sintomáticos no período periprocedimento (CAS = 6,0; CEA = 3,2; HR = 1,89, IC 95% 1,11-3,21, $p = 0,02$ em doentes sintomáticos), mas não é estatisticamente possível afirmar se é maior a 4 anos quando associada ao estado sintomático (Doentes sintomáticos: CAS = 8,0%; CEA = 6,4%; HR = 1,37, IC 95% 0,90-2,09, $p = 0,14$ | Doentes assintomáticos: CAS = 4,5%; CEA = 2,7%; HR = 1,86, IC 95% 0,95-3,66, $p = 0,07$).¹⁴

Na análise das características da população apenas é relevante referir que a dislipidémia era mais comum e estatisticamente significativa no grupo da CEA (CAS = 82,9%; CEA = 85,8%; $p = 0,048$) e o tabagismo, que inicialmente era semelhante entre grupos, aumentou no grupo da CAS (CAS = 21,8%; CEA = 13,8%; $p = 0,03$) embora os autores não considerem que se possa tratar de um confundidor.¹⁴ Houve uma associação positiva entre a eficácia dos procedimentos e a idade, sendo a CAS mais eficaz em doentes com menos de 70 anos e a CEA em doentes com mais de 70 anos.¹⁴

Já no seguimento a 10 anos, o estudo CREST¹⁵ não apresentou diferenças estatisticamente significativas quanto ao parâmetro primário avaliado (HR = 1,10, IC 95% 0,83-1,44, $p = 0,51$ | CAS = 11,8%, IC 95% 9,1-14,8 | CEA = 9,9%, IC 95% 7,9-12,2), nem diferenças atribuídas ao estado sintomático (HR assintomáticos = 0,99, IC 95% 0,64-1,52, $p = 0,59$; HR sintomáticos = 1,17, IC 95% 0,82-1,66; $p = 0,59$). Também a ocorrência de AVC ipsilateral após o período periprocedimento e nos 10 anos de seguimento não teve diferenças estatisticamente significativas, (CAS = 6,9%; CEA = 5,6%; HR = 0,99, IC 95% 0,64-1,52, $p = 0,96$) e apesar de em número absoluto ter ocorrido mais AVC no período pós procedimento na CAS, a diferença não foi estatisticamente significativa (HR = 1,91, IC 95% 0,71-5,10, $p =$

0,20).¹⁵ Numa análise secundária aos 10 anos o risco periprocedimento de morte ou AVC ipsilateral é 37% maior na CAS (HR = 1,37, IC 95% 1,01-1,86, $p = 0,04$).¹⁵

A análise de interação entre o parâmetro primário avaliado e a idade ($p = 0,10$), sexo ($p = 0,81$), estado sintomático ($p = 0,59$) e grau de estenose (severo ou moderado) ($p = 0,30$) indicou que estes não atuaram como confundidores dos resultados a 10 anos dado que todos apresentaram valores de $p > \alpha$, nem quanto a AVC ou morte ($p_{idade} = 0,12$; $p_{sexo} = 0,71$; $p_{estado\ sintomático} = 0,67$; $p_{grau\ de\ estenose} = 0,27$).¹⁵

O estudo ACST-2¹⁷ proporciona apenas à data resultados preliminares sobre a comparação entre CAS e CEA, revelando que a taxa de eventos cardiovasculares *major* periprocedimento (AVC com sequelas, EAM e morte) é de 1,0%, não distinguindo entre grupos.

No estudo ACT-1¹⁸ comprovou-se a não inferioridade da CAS face à CEA quanto ao parâmetro primário avaliado (composto de morte, AVC e EAM periprocedimento e AVC ipsilateral do 31º-365º dia) (CAS = $3,8 \pm 0,59\%$; CEA = $3,4 \pm 0,98\%$; diferença de 0,4% para um limite superior de 2,27% para IC 95%; $p = 0,01$). Ambos os grupos apresentaram uma baixa taxa de morte/AVC periprocedimento (0,6%) mas a diferença na ocorrência de morte/AVC/EAM periprocedimento (CAS = 2,9%; CEA = 1,7%; $p = 0,60$) ou de AVC/morte periprocedimento não foram estatisticamente significativas (CAS = 2,9%; CEA = 1,7%; $p = 0,33$).¹⁸ A taxa de ausência de AVC ipsilateral dos 30 dias aos 5 anos (CAS = 97,8%; CEA = 97,3%; $p = 0,51$), a taxa de sobrevivência geral aos 5 anos (CAS = 87,1%; CEA = 89,4%; $p = 0,21$) e a taxa de ausência de qualquer AVC (ipsilateral ou contralateral) aos 5 anos (CAS = 93,1%; CEA = 94,7%; $p = 0,44$) não são estatisticamente significativas.¹⁸

O estudo ICSS¹⁶ não identificou diferenças estatisticamente significativas quanto a AVC fatal ou com sequelas em qualquer território após a randomização (Risco cumulativo da CAS a 1 ano = 3,9%; Risco cumulativo da CEA a 1 ano = 3,2%; Risco cumulativo da CAS a 5 anos = 6,4%; Risco cumulativo da CEA a 5 anos = 6,5%; HR = 1,06, IC 95% 0,72-1,57, $p = 0,77$). Há maior associação entre qualquer AVC e a CAS (Risco cumulativo da CAS a 1 ano = 9,5%; Risco cumulativo da CEA a 1 ano = 5,1%; Risco cumulativo da CAS a 5 anos = 15,2%; Risco cumulativo da CEA a 5 anos = 9,4%; HR = 1,71, IC 95% 1,28-2,3, $p = 0,003$), bem como de AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral durante o seguimento com a CAS (Risco cumulativo da CAS a 1 ano = 9,0%; Risco cumulativo da CEA a 1 ano = 4,7%; Risco cumulativo da CAS a 5 anos = 11,8%; Risco cumulativo da CEA a 5 anos = 7,2%; HR = 1,72, IC 95% 1,24-2,39, $p = 0,001$).¹⁶ Não reportou diferenças significativas quanto a morte por todas as causas (Risco cumulativo da CAS a 1 ano = 4,9%; Risco cumulativo da CEA a 1 ano

= 2,3%; Risco cumulativo da CAS a 5 anos = 17,4%; Risco cumulativo da CEA a 5 anos = 17,2%; HR = 1,17, IC 95% 0,92-1,48, $p = 0,19$).¹⁶ Contudo, os autores associam que o resultado obtido pela avaliação de qualquer AVC esteja associado a eventos que ocorreram em território da artéria carótida contralateral ou da circulação vertebral em doentes submetidos a CAS (Risco cumulativo da CAS a 5 anos = 4,6%; Risco cumulativo da CEA a 5 anos = 2,5%; HR = 1,92, IC 95% 1,04-3,53, $p = 0,033$).¹⁶

De referir que no estudo ICSS¹⁶ os autores indicam que na análise de subgrupos as características da população não alteraram o risco dos resultados, mas encontraram uma menor associação embora sem significância estatística, entre a ocorrência de AVC e a CAS em centros com maior número de doentes tratados (>50 doentes) (HR de centros com maior número de doentes tratados = 1,27; IC 95% 0,83-1,93 | HR de centros com menor número de doentes tratados = 2,77; IC 95% 1,60-4,77)¹⁶, indicando-nos portanto a ausência de confundidores nos seus resultados quanto às características da população e quanto à experiência do centro de tratamento.

3.3. RESULTADOS DA ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA *VERSUS* TRATAMENTO MÉDICO OTIMIZADO

O estudo SPACE-2¹⁹ reporta a inexistência de mortes/AVC periprocedimento no grupo do TMO e de morte periprocedimento na CEA (0%, IC 95% 0,00-1,8%) e na CAS (0%, IC 95% 0,00-1,86). O composto de taxa de AVC e morte periprocedimento é superior na CAS (2,54%, IC 95% 0,83-5,82) do que na CEA (1,97%, IC 95% 0,54-4,97).¹⁹

3.4. SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS PUBLICADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

As tabelas I e II apresentadas em seguida reúnem uma súmula dos resultados dos estudos publicados e incluídos na revisão sistemática, facilitando assim a sua interpretação.

Tabela I – Resultados dos estudos que comparam angioplastia carotídea com endarterectomia.

		CAS (%)	IC 95% (%)	CEA (%)	IC 95% (%)	Medida de Resumo	Resultado	IC 95% (%)	Valor de p
EVA 3S^{10,11}	AVC/morte periprocedimento ou AVC ipsilateral não periprocedimento aos 4 anos de seguimento								
	Intenção de tratar	11,1		6,2		HR	1,97	1,06-3,67	0,03
	Per-protocolo					HR	1,82	0,97-3,38	0,06
	Qualquer AVC ou morte periprocedimento aos 4 anos de seguimento								
	Intenção de tratar					HR	1,77	1,03-3,02	0,04
	Per-protocolo					HR	1,83	1,06-3,15	0,03
	Qualquer AVC ou morte aos 4 anos de seguimento								
	Intenção de tratar					HR	1,39	0,96-2,00	0,08
	Per-protocolo					HR	1,32	0,91-1,92	0,14
	Qualquer AVC com sequelas ou morte periprocedimento ou qualquer AVC ipsilateral fatal com sequelas não periprocedimento aos 4 anos de seguimento					HR	2,00	0,75-5,33	0,17
	Qualquer AVC fatal ou com sequelas ou morte periprocedimento aos 4 anos de seguimento					HR	1,68	0,74-3,84	0,22
Qualquer AVC com sequelas ou morte aos 4 anos de seguimento					HR	1,20	0,78-1,85	0,41	
AVC ou morte periprocedimento	9,6	6,4-14,0	3,9	2,0-7,2	RR	2,50	1,2-5,1		
AVC com sequelas ou morte periprocedimento	3,4	1,7-6,7	1,5	0,5-4,2	RR	2,2	0,7-7,2		
AVC ipsilateral a 4 anos	1,26	0-3	1,97	0-4	RR	0,75	0,17-3,37		

	AVC não periprocedimento a 4 anos	4,49	1,67-7,31	4,94	1,86-8,01	RR	1,02	0,42-2,44	
	Morte não periprocedimento a 4 anos	16,1	11,1-21,2	16,0	10,9-21,1	RR	1,07	0,67-1,71	
	AVC/morte periprocedimento ou AVC ipsilateral não periprocedimento aos 5 anos	11,0		6,3		HR	1,85	1,00-3,40	0,04
	AVC/morte periprocedimento ou AVC ipsilateral não periprocedimento aos 10 anos	11,5		7,6		HR	1,70	0,95-3,06	0,07
	AVC ou morte periprocedimento aos 10 anos	17,4	13,3-22,5	15,4	11,1-21,1	HR	1,31	0,84-2,06	0,24
	AVC fatal ou com sequelas ou morte periprocedimento	9,4	6,4-13,7	8,5	5,5-13,4	HR	1,30	0,69-2,46	0,41
	Morte a 10 anos	39,0		38,7		HR	1,00	0,77-1,33	0,97
	AVC ipsilateral (per-protocolo)					HR	0,79	0,28-2,29	0,67
	AVC aos 4 anos (prospetiva)					Risco cumulativo	4,8	2,6-7,9	
	AVC aos 4 anos (retrospectiva)					Risco cumulativo	4,4	2,2-6,6	
SAPPHIRE 12	Incidência cumulativa de Morte/AVC/EAM periprocedimento ou morte/AVC ipsilateral entre o 31º dia e 1 ano e entre 1 e 3 anos	24,6		26,9		Diferença absoluta	-2,3%	-11,8-7,0	0,71
	Morte	18,6		21		Diferença absoluta	-2,4	-10,9-6,1	0,68
	AVC	9		9		Diferença absoluta	0	-6,1-6,1	0,99
	EAM	5,4		8,4		Diferença absoluta	-3,0	-8,4-2,4	0,39

SPACE ¹³	AVC ipsilateral/morte por qualquer causa entre a randomização e até 30 dias após o tratamento								
	Intenção de tratar	6,92		6,45		Diferença absoluta	0,47	-2,41-3,35	0,09
	Per-protocolo	6,81		5,51			1,30	-1,53-4,17	
	Morte entre a randomização e os 2 anos								
	Intenção de tratar	6,3		5,5		HR	1,11	0,67-1,85	0,68
	Per-protocolo	6,2		4,9		HR	1,14	0,67-1,94	0,63
	AVC ipsilateral pós procedimento aos 2 anos								
	Intenção de tratar	2,2		1,9		HR	1,17	0,51-2,70	
Per-protocolo	2,3		2,0		HR	1,18	0,51-2,73		
CREST ^{14,15}	AVC isquémico ipsilateral aos 2 anos e AVC/morte periprocedimento								
	Intenção de tratar	9,5		8,8		HR	1,10	0,75-1,61	0,62
	Per-protocolo	9,4		7,8		HR	1,23	0,82-1,83	0,31
	Qualquer AVC, EAM ou morte durante o período periprocedimento ou AVC ipsilateral	5,2		4,5		HR	1,18	0,82-1,68	0,38
	Doentes sintomáticos	6,7		5,4		HR	1,26	0,81-1,96	0,96
	Doentes assintomáticos	3,5		3,6		HR	1,02	0,55-1,86	0,30
	Qualquer AVC, EAM ou morte ou AVC ipsilateral aos 4 anos	7,2		6,8		HR	1,11	0,81-1,51	0,51
	Doentes sintomáticos	8,6		8,4		HR	1,08	0,74-1,59	0,69
Doentes assintomáticos	5,6		4,9		HR	1,17	0,69-1,98	0,56	
CREST ^{14,15}	Qualquer AVC periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento	4,1		2,3		HR	1,79	1,14-2,82	0,01
	Doentes sintomáticos	5,5		3,2		HR	1,74	1,02-2,98	0,04
	Doentes assintomáticos	2,5		1,4		HR	1,88	0,79-4,42	0,15

Qualquer AVC periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento aos 4 anos	6,2		4,7		HR	1,44	1,00-2,06	0,049
Doentes sintomáticos	7,6		6,4		HR	1,29	0,84-1,98	0,25
Doentes assintomáticos	4,5		2,7		HR	1,86	0,95-3,66	0,07
Qualquer AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento	4,4		2,3		HR	1,90	1,21-2,98	0,005
Doentes sintomáticos	6,0		3,2		HR	1,89	1,11-3,21	0,02
Doentes assintomáticos	2,5		1,4		HR	1,88	0,79-4,42	0,15
Qualquer AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento aos 4 anos	6,4		4,7		HR	1,50	1,05-2,15	0,03
Doentes sintomáticos	8,0		6,4		HR	1,37	0,90-2,09	0,14
Doentes assintomáticos	4,5		2,7		HR	1,86	0,95-3,66	0,07
Qualquer AVC, EAM ou morte aos 10 anos	11,8	9,1-14,8	9,9	7,9-12,2	HR	1,10	0,83-1,44	0,51
Doentes sintomáticos					HR	1,17	0,82-1,66	0,59
Doentes assintomáticos					HR	0,99	0,64-1,52	0,59
AVC ipsilateral aos 10 anos	6,9		5,6		HR	0,99	0,64-1,52	0,96
Incidência de morte periprocedimento	0,7		0,3					0,18
Incidência de qualquer AVC periprocedimento	4,1		2,3					0,01
Incidência de qualquer AVC aos 4 anos	10,2		7,9		HR	1,40	1,04-1,89	0,03
Incidência de EAM periprocedimento	1,1		2,3					0,03
Incidência de AVC ipsilateral pós procedimento	2,0		2,4					0,85

ACST-2 ¹⁷	Taxa de AVC com sequelas, EAM e morte	1,0		1,0					
ACT-1 ¹⁸	Morte, AVC e EAM periprocedimento e AVC ipsilateral do 31º-365º dia	3,8 ± 0,59		3,4 ± 0,98		Diferença absoluta	0,4	Limite de diferença de 2,27%	0,01
	Morte, AVC ou EAM periprocedimento	3,3		2,6					0,60
	Morte/AVC periprocedimento	2,9		1,7					0,33
	Ausência de AVC ipsilateral dos 30 dias aos 5 anos	97,8		97,3					0,51
	Sobrevivência geral aos 5 anos	87,1		89,4					0,21
	Ausência de qualquer AVC (ipsilateral ou contralateral) aos 5 anos	93,1		94,7					0,44
ICSS ¹⁶	AVC fatal ou com sequelas (parâmetro primário avaliado)					HR	1,06	0,72-1,57	0,77
	Risco cumulativo a 1 ano	3,9		3,2		Diferença de risco absoluta	0,7%	-1,0-2,5	
	Risco cumulativo a 5 anos	6,4		6,5			-0,2%	-2,8-2,5	
	Qualquer AVC					HR	1,71	1,28-2,30	0,0003
	Risco cumulativo a 1 ano	9,5		5,1		Diferença de risco absoluta	4,4%	1,9-6,9	
	Risco cumulativo a 5 anos	15,2		9,4			5,8%	2,4-9,3	
	AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral durante o seguimento					HR	1,72	1,24-2,39	0,001
	Risco cumulativo a 1 ano	9,0		4,7		Diferença de risco absoluta	4,2	1,9-6,6	
Risco cumulativo a 5 anos	11,8		7,2			4,6	1,6-7,6		

	Morte por todas as causas				HR	1,17	0,92-1,48	0,19
	Risco cumulativo a 1 ano	4,9		2,3	Diferença de risco absoluta	2,6	0,8-4,4	
	Risco cumulativo a 5 anos	17,4		17,2		0,2	-0,4-4,4	

Legenda: EVA 3S – *Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis*. SAPHIRE – *Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy*. SPACE – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy*. CREST – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial*. ICSS – *International carotid stenting study*. ACTS-2 – *Asymptomatic carotid surgery trial-2*. ACT-1 – *Asymptomatic carotid trial*. AVC – Acidente vascular cerebral. EAM – Enfarte agudo do miocárdio. CAS – Angioplastia carotídea. CEA – Endarterectomia. IC – Intervalo de confiança. HR – Razão de risco. RR – Risco relativo.

Tabela II – Resultados do estudo que compara angioplastia carotídea com tratamento médico otimizado.

		CAS (%)	IC 95% (%)	CEA (%)	IC 95% (%)
SPACE-2¹⁹	Morte periprocedimento	0	0,00-1,86	0	0,00-1,8
	Composto de taxa de AVC e morte periprocedimento	2,54	0,83-5,82	1,97	0,54-4,97

Legenda: SPACE 2 – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy-2*. CAS – Angioplastia carotídea. CEA – Endarterectomia. IC – Intervalo de confiança. AVC – Acidente vascular cerebral.

4. DISCUSSÃO

4.1. RESULTADOS DA ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA *VERSUS* ENDARTERECTOMIA

Em doentes com estenose carotídea sintomática o estudo EVA 3S^{10,11} estabelece uma associação positiva entre a CAS e AVC e morte periprocedimento, bem como AVC ipsilateral não periprocedimento a 4 anos de seguimento (médio prazo).

Uma vez que se trata de um parâmetro avaliado em composto, o estudo EVA 3S^{10,11} refere que a CAS está associada a AVC ou morte periprocedimento mas não a AVC ou morte a médio prazo, indicando que foi a elevada ocorrência de AVC ou morte periprocedimento que influenciou o resultado final sobre o AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral não periprocedimento a médio prazo. Embora não seja possível comparar diretamente HR e RR, é importante referir que ambas as medidas de resumo chegaram a resultados idênticos, sendo que a análise do RR favorece também um maior risco de AVC ou morte periprocedimento na CAS. De referir que os autores do estudo EVA 3S indicam que a experiência dos operadores não atuou como um confundidor dos resultados obtidos.^{10,32} Contudo, inicialmente o estudo não incluía a obrigatoriedade da utilização de dispositivo de proteção embólica, o qual foi utilizado em 92% dos participantes²⁵, pelo que a sua não utilização no período inicial do estudo pode ter contribuído para a maior associação entre AVC periprocedimento e a CAS.

Pelo facto de o estudo EVA 3S^{10,11} indicar que não há resultados estatisticamente significativos quanto aos parâmetros avaliados de AVC fatal ou com sequelas ou morte periprocedimento aos 4 anos de seguimento, qualquer AVC fatal ou com sequelas ou morte periprocedimento e qualquer AVC com sequelas ou morte aos 4 anos de seguimento, subentende-se que embora a CAS esteja associada a maior ocorrência de AVC periprocedimento é pouco provável que este implique sequelas ou morte para o doente.

O estudo CREST^{14,15} não encontrou diferenças estatisticamente significativas quanto ao parâmetro primário avaliado (composto de AVC, EAM ou morte durante o período periprocedimento ou AVC ipsilateral nos 4 anos após randomização) durante o período periprocedimento nem ao final dos 4 anos de seguimento, sendo que também não encontrou diferenças entre doentes sintomáticos e assintomáticos.

Contudo, o estudo CREST^{14,15} revela a existência de uma maior associação entre AVC ou morte periprocedimento e a CAS, com uma incidência aumentada de AVC periprocedimento mas não de morte periprocedimento, pelo que podemos considerar que o

resultado prévio se deveu à incidência aumentada de AVC periprocedimento na CAS e não de morte periprocedimento. De referir que o AVC ou morte periprocedimento é mais frequente nos doentes sintomáticos^{14,15}, o que já não foi reportado quanto ao parâmetro primário avaliado neste mesmo estudo, o que provavelmente poderá permitir fazer a associação de que o AVC periprocedimento na CAS é mais frequente nos doentes sintomáticos.

O estudo ACT-1¹⁸ indica que tanto a CAS como a CEA apresentam uma baixa taxa de morte/AVC periprocedimento (0,6%) mas a diferença na ocorrência de morte/AVC/EAM periprocedimento ou mesmo AVC/morte periprocedimento não foi estatisticamente significativa entre os grupos, provavelmente devido ao facto de a inclusão de EAM periprocedimento no composto do parâmetro primário avaliado poder ter contribuído para que o elevado risco de EAM associado a CEA pudesse ter ocultado o elevado risco de AVC ligeiro na CAS.¹⁸ De qualquer forma, podemos concluir que no estudo ACT-1¹⁸ a CAS não está associada a maior ocorrência de morte ou AVC periprocedimento, ao contrário dos achados dos estudos EVA 3S^{10,11} e CREST^{14,15}.

Apesar de apresentar uma medida de resumo não comparável com as demais, os resultados provisórios do estudo ACST-2¹⁷ revelam uma baixa taxa de eventos cardiovasculares *major* periprocedimento (AVC com sequelas, EAM e morte) (1%) em doentes com estenose carotídea assintomática, não distinguindo, no entanto, entre CAS e CEA pelo que não é possível retirar conclusões para cada um dos grupos com base nesse valor.

O risco de AVC ou morte periprocedimento em estenoses carotídeas sintomáticas é de 7% quando associada à CEA³, com uma mortalidade por AVC no período periprocedimento de 9,6% (IC 95% 5,9-14,4) e uma relação entre AVC não fatal e AVC fatal de 10:1³. O que se verificou nos estudos EVA 3S^{10,11}, CREST^{14,15} e ACT-1¹⁸ foi uma baixa ocorrência de AVC e morte periprocedimento, tendo os estudos EVA 3S^{10,11} e CREST^{14,15} reportado uma maior associação de AVC e morte periprocedimento na CAS, algo que já não aconteceu no estudo ACT-1¹⁸, o qual pode ter sido influenciado pela inclusão de EAM no composto do parâmetro avaliado como já foi referido.

Uma prévia revisão sistemática da Cochrane³³ indica que nas estenoses carotídeas sintomáticas de risco cirúrgico normal, há um maior risco de AVC ou morte periprocedimento na CAS. De facto, a CAS representa um aumento de 61% do risco de AVC ou morte periprocedimento e um aumento de pelo menos 20% do RR de AVC ou morte periprocedimento ou de qualquer AVC.³⁴ Conclui-se portanto que a CEA está associada a

baixa ocorrência de AVC e morte periprocedimento, sendo essa associação mais preponderante na CAS.

É importante também referir que uma possível justificação pela qual a CAS aumenta o risco de AVC poderá remeter para o facto de não só não remover a placa aterosclerótica como também poder inadvertidamente libertar êmbolos para a circulação sanguínea.⁵

A CAS tem menor probabilidade de EAM periprocedimento⁴, algo corroborado pelo estudo CREST^{14,15}. Neste, o EAM periprocedimento está mais associado à CEA, sem diferenças quanto ao estado sintomático e ao sexo^{14,15} embora este evento cardiovascular *major* tenha sido previamente mais associado a doentes sintomáticos e a mulheres.³⁵ Em contrapartida, o estudo ACT-1¹⁸ não apresenta diferenças estatisticamente significativas entre a CAS e a CEA quanto à ocorrência de EAM periprocedimento, embora tal se possa dever ao facto de este parâmetro ter sido avaliado num composto de eventos cardiovasculares *major* com possível influência no seu resultado. Como tal, conclui-se que a CEA está associada a maior risco de EAM periprocedimento, mas a CAS não.

O facto de o estudo EVA 3S^{10,11} não apresentar diferenças estatisticamente significativas quanto à ocorrência de AVC ipsilateral a 4 anos de seguimento, nem quanto à ocorrência de AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral no seguimento a médio (5 anos) e longo prazo (10 anos), leva a crer que a CAS está, tal como a CEA, associada a baixa incidência de AVC ipsilateral pelo menos nos primeiros 4 anos de seguimento, o que poderá ser encarado como uma opção válida para a prevenção a médio prazo deste evento cardiovascular *major*.

O estudo SPACE¹³ também não encontrou diferenças estatisticamente significativas no seguimento a médio prazo (2 anos) de doentes com estenose carotídea sintomática quanto a morte, AVC pós procedimento e AVC isquémico ipsilateral, o que vem corroborar os achados do estudo EVA 3S^{10,11}. Contudo, é importante ter em consideração a baixa percentagem de utilização de dispositivo de proteção embólica no estudo SPACE¹³ (27%), a qual favorece a ocorrência de fenómenos embólicos⁴ e que por isso pode ter atuado como um confundidor. Pode também pôr em causa a comparação dos resultados com os do estudo EVA 3S^{10,11} uma vez que a percentagem de utilização desse tipo de dispositivos foi mais elevada neste estudo. Podemos mesmo questionar se os resultados do estudo SPACE¹³ não poderiam ter favorecido a CAS caso tivessem utilizado mais frequentemente os dispositivos de proteção embólica. Também o facto de este estudo avaliar um composto de eventos cardiovasculares *major* pode ter impedido a observação de uma maior associação da ocorrência de AVC

periprocedimento com a CAS com provável interferência significativa da ausência de dispositivo de proteção embólica na maioria dos casos.

O estudo ICSS¹⁶, cuja população são doentes com estenose carotídea sintomática, não reporta diferenças estatisticamente significativas quanto a AVC fatal ou com sequelas em qualquer território após randomização (a 1 e 5 anos), pelo que se conclui que neste estudo a CAS também é eficaz na prevenção de AVC fatal ou com sequelas a médio prazo.

O facto de associar um maior risco de qualquer AVC durante o seguimento à CAS poderia levar à conclusão de que a CAS está associada a AVC, mas não fatal ou sem sequelas, durante o seguimento. Contudo, os autores do estudo ICSS¹⁶ associam que o resultado do parâmetro qualquer AVC está associado a AVC não ipsilateral, uma vez que registaram uma maior ocorrência estatisticamente significativa deste parâmetro a médio prazo. De referir que neste estudo a percentagem de utilização de dispositivos de proteção embólica foi inferior à dos demais estudos incluídos (72% para cerca de 92-98%), o que poderá ter atuado como um confundidor nos resultados obtidos e levanta a mesma questão que foi elaborada na discussão dos resultados do estudo SPACE.¹³

Já o estudo CREST^{14,15} não comprovou uma maior associação entre a incidência de AVC ipsilateral após o período periprocedimento e a CAS face à CEA, concluindo que a incidência de AVC ipsilateral é baixa e semelhante em ambas as técnicas. Como tal, concluímos que a CAS está associada a baixo risco de AVC ipsilateral a médio prazo.

A enaltecer esses achados encontra-se o estudo SAPPHIRE¹², o qual não encontrou diferenças estatisticamente significativas quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares *major* (morte, AVC e EAM) a médio prazo (1-3 anos) entre os grupos e, embora a medida de resumo seja diferente (diferença absoluta no estudo SAPPHIRE¹² e HR no estudo EVA 3S^{10,11} e os parâmetros avaliados também, pois o estudo SAPPHIRE¹² avaliou também a ocorrência de EAM, podemos considerar que a conclusão a que ambos os estudos chegam é semelhante. É, no entanto, importante referir que o estudo SAPPHIRE¹² também avaliou doentes assintomáticos, os quais têm menor risco de AVC associado à revascularização, o que poderá inviabilizar esta comparação ou pelo menos denotar de algum senso crítico a mesma. Contudo, são os próprios autores a referirem que foram incluídos muito poucos doentes assintomáticos no estudo SAPPHIRE¹² para permitir retirar conclusões relativamente ao risco da intervenção neste subgrupo.

Em doentes com estenose carotídea sintomática, mas de diâmetro 70-99%, há um efeito benéfico na diminuição do AVC ipsilateral a 5 anos (Número = 1095, RR = 0,47, IC de

95% = 0,25-0,88).³ Pelos estudos referidos conclui-se que nem a CEA nem a CAS estão associadas a maior ocorrência de AVC ipsilateral a 5 anos.

No estudo SAPPHIRE¹² foi reportado que o evento adverso a médio prazo mais frequente foi a morte, embora não houvesse diferenças estatisticamente significativas entre grupos para permitir afirmar em qual houve maior associação, o que poderá indicar que a médio prazo ambas as técnicas não apresentam diferenças significativas quanto aos eventos cardiovasculares *major* (AVC, morte e EAM). Para além disso, os autores atribuem a maior ocorrência deste evento adverso face aos outros, à idade avançada dos doentes incluídos, bem como às suas comorbilidades.¹² Apesar desse achado, a mortalidade a 5 anos segundo a análise de regressão de *Weibull* é inferior a 50%, e o facto de não existirem diferenças significativas quanto aos eventos cardiovasculares *major*¹², permite que se considere que a CAS é um tratamento invasivo adequado para a prevenção de AVC.

Já no estudo CREST^{14,15} há um parâmetro avaliado (AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento) que surge estatisticamente superior na CAS a médio prazo (4 anos), enquanto que um parâmetro semelhante mas sem a contabilização da morte (AVC periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento) não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Tal poderia induzir a conclusão de que a morte está mais associada a CAS a médio prazo, mas o estudo CREST não fornece informações mais concretas quanto a esse parâmetro pelo que essa conclusão não pode ser retirada com base nestes dados.

A longo prazo (10 anos) o estudo CREST¹⁵ não permite associar a CAS a maior ocorrência de eventos cardiovasculares *major* (AVC, EAM e morte) quando comparada com a CEA, apesar de numa análise secundária a 10 anos o risco de morte ou AVC ipsilateral ser 37% maior na CAS. Tal poderá dever-se, segundo os autores do CREST¹⁵ ao maior risco periprocedimento e não a um maior risco a longo prazo, até porque não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto à ocorrência do parâmetro primário avaliado. Como tal, a longo prazo para além da segurança da técnica, a inexistência de diferenças significativas na ocorrência de AVC ipsilateral parece apontar a CAS como benéfica na prevenção a longo prazo de eventos cerebrais isquémicos.

Uma revisão sistemática com meta-análise previamente publicada refere que há um aumento de 42% do risco do composto de AVC ou morte e AVC ipsilateral a médio-longo prazo na CAS³⁴, mas dos estudos incluídos nesta revisão apenas o estudo ICSS¹⁶ reporta uma associação entre a CAS e a ocorrência de AVC a médio prazo, o qual pode ser refutado por argumentos apresentados pelos autores e referidos anteriormente. Assim sendo,

podemos concluir que a CAS não está associada a esses eventos cardiovasculares *major* a médio-longo prazo, revelando-se mesmo uma opção terapêutica importante na sua prevenção.

A análise a longo prazo de doentes sintomáticos e assintomáticos no estudo CREST¹⁵ não revelou diferenças significativas, o que poderá levar a considerar que o estado sintomático é importante, mas apenas no contexto de procedimento.

O estudo ACT-1¹⁸ comprovou a não inferioridade da CAS face à CEA quanto ao composto de morte, AVC e EAM periprocedimento e AVC ipsilateral do 31º-365º dia, em doentes com estenose carotídea sintomática. Já o estudo SAPPHIRE¹² comprovou que para doentes com estenose sintomática ($\geq 50\%$) e assintomática ($\geq 80\%$) com maior risco cirúrgico, a CAS não é inferior à CEA quanto à incidência cumulativa de morte/AVC/EAM periprocedimento ou morte/AVC ipsilateral entre o 31º dia e 1 ano, algo que o estudo EVA 3S não conseguiu comprovar embora neste os parâmetros avaliados fossem apenas AVC e morte e a população incluísse apenas doentes sintomáticos e sem risco cirúrgico aumentado.

Como tal, é de referir que quanto ao estudo EVA 3S^{10,11} seria necessário um maior poder estatístico (cerca de 6500 doentes para um poder estatístico de 80%) para demonstrar a não inferioridade da CAS em doentes com estenose carotídea sintomática devido à baixa taxa de AVC ipsilateral, para uma taxa de AVC ipsilateral de 2% na CEA, uma margem de não inferioridade de 1% e um valor de $\alpha = 0,05$.

Também o estudo SPACE¹³ não comprovou a não inferioridade da CAS quanto a AVC ipsilateral/morte por qualquer causa entre a randomização e até 30 dias após o tratamento, em doentes com estenose carotídea sintomática severa, por ausência de poder estatístico.

O facto de no estudo EVA 3S^{10,11} ser reportada uma maior ocorrência de AVC ou morte periprocedimento não permite considerar que esta técnica é uma primeira opção viável para os doentes com elevado risco cirúrgico para CEA. Sendo que os próprios autores referem que seria importante avaliar fatores que pudessem ajudar a caracterizar melhor o perfil de risco-benefício da CAS quanto a influência da experiência do profissional, características dos doentes e acerca do procedimento em si, embora realmente refiram que a experiência do profissional não foi um fator determinante no risco de AVC ou morte periprocedimento neste estudo.

Já no estudo SAPPHIRE¹², o facto de a CAS não ser inferior à CEA quanto à incidência cumulativa de morte/AVC/EAM periprocedimento ou morte/AVC ipsilateral entre o 31º dia e 1 ano em doentes com elevado risco cirúrgico, permite que esta constitua uma alternativa à

prevenção de AVC nestes doentes, algo que vai contra o afirmado pelo estudo EVA 3S^{10,11}. Contudo, é importante referir que o estudo EVA 3S^{10,11} não foi desenhado especificamente para doentes de elevado risco cirúrgico.

A corroborar os resultados do estudo SAPPHIRE¹² estão os do estudo *The Carotid Acculink/Accunet Post-Approval Trial to Uncover Unanticipated or Rare Events (CAPTURE)*^{36,37}, que embora não compare a CAS com a CEA, adianta que no geral a CAS é segura em doentes com estenose carotídea severa e de alto risco cirúrgico quanto a morte, AVC e EAM periprocedimento, sendo que os melhores resultados ocorreram em doentes assintomáticos e jovens^{36,37}, algo que o estudo SAPPHIRE¹² não conseguiu detetar. Conclui-se, portanto, que neste grupo de doentes, com elevado risco cirúrgico, a CAS é uma alternativa viável à CEA na revascularização carotídea.

É também importante referir que no estudo SPACE¹³, em doentes com estenose carotídea sintomática a análise de subgrupos verificou que há menor ocorrência de AVC isquémico ipsilateral e qualquer AVC/morte periprocedimento na CAS em doentes com 68 anos ou menos, e na CEA em doentes com mais de 68 anos. Esta análise vem dar resposta à questão levantada pelo estudo EVA 3S^{10,11} quanto à influência das características da população no risco-benefício da técnica. Também o estudo CREST^{14,15} corrobora esta evidência, mas indica que a CAS é mais benéfica em idades inferiores a 70 anos e a CEA em idades superiores a 70 anos.

Uma possível justificação para o facto de a CAS não ser tão benéfica em doentes mais idosos poderá dever-se ao facto de estes apresentarem uma anatomia vascular menos favorável, nomeadamente pela maior incidência de angulação $\geq 60^\circ$ da artéria carótida interna comum²⁵, bem como uma maior prevalência de aterosclerose e, conseqüentemente, maior risco de libertação de êmbolos durante a CAS.²⁵

O estudo ICSS¹⁶ apresenta, na análise de subgrupos, uma menor associação entre AVC e CAS em centros com maior número de doentes tratados, de onde se conclui a importância de estes procedimentos serem realizados por profissionais experientes. Apesar de essa diferença não ter produzido alterações nos resultados, pode dever-se ao facto de uma das limitações do estudo consistir no facto de a CAS ainda ser uma técnica relativamente recente no início do estudo e, desde então, a experiência dos profissionais ter melhorado. É indiscutível que há melhores resultados quando os profissionais têm maior experiência, sendo que a prática regular (≥ 6 casos) por ano é mais importante do que a experiência individual total.³⁸

Os únicos estudos que incluíram doentes sintomáticos e assintomáticos foram o CREST^{14,15} e o SAPPHIRE.¹² O estudo CREST^{14,15} apenas encontrou uma maior associação entre CAS e AVC ou morte periprocedimento, mas a restante análise dos resultados não permite tirar conclusões sobre as diferenças terapêuticas entre estes grupos. Já o estudo SAPPHIRE¹² incluiu poucos doentes assintomáticos, o que também não permitiu retirar conclusões. Como tal, a escolha do tratamento de revascularização da estenose carotídea assintomática permanece sem consenso. Neste momento há dois estudos em curso que comparam a CAS com a CEA, e que poderão fornecer indicações futuras para estes doentes, nomeadamente o estudo de Mannheim²¹, cuja população alvo são doentes assintomáticos e com estenose $\geq 70\%$, bem como o estudo ESCALATE²⁰ cuja população alvo são doentes com estenose carotídea assintomática.

4.2. RESULTADOS DA ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA *VERSUS* TRATAMENTO MÉDICO OTIMIZADO

O TMO está associado a um baixo risco de AVC ipsilateral em doentes com estenose carotídea assintomática^{39,40}, com taxas anuais de 0,34% (IC 95% 0,01-1,87) de AVC ipsilateral isquémico, de 0% (IC 95% 0,00-0,99) para AVC ipsilateral com sequelas e de 1,78% (IC 95% 0,58-4,16) para AIT ipsilateral.³⁹ A terapêutica médica isolada na estenose carotídea assintomática associa-se a uma taxa de incidência de qualquer AVC de 2,7/100 pessoas-ano⁴¹, de morte cardiovascular de 4,1/100 pessoas ano, de morte de 4,6/100 pessoas-ano e de EAM de 1,8/100 pessoas-ano.⁴¹

Atualmente apenas o estudo SPACE-2¹⁹ foi publicado, sendo a sua população alvo doentes com estenose carotídea assintomática. Embora tenha terminado precocemente pela falta de doentes incluídos no estudo, apresentou uma ausência de morte periprocedimento em todos os grupos, e ligeiramente maior ocorrência do composto de AVC e morte periprocedimento na CAS. Contudo, o facto de não ter um poder estatístico adequado não permite retirar conclusões.

O benefício do TMO, com recurso às estatinas, reflete-se numa redução do risco de AVC a longo prazo⁴², sendo que a redução do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) para valores inferiores a 70 miligramas por decilitro (mg/dL) demonstrou uma redução de 33% de qualquer AVC e de 56% na necessidade de revascularização carotídea.⁴³ Em termos de risco de AVC ipsilateral, doentes com estenose carotídea assintomática a realizarem tratamento médico isolado apresentam um risco inferior a 1% por ano.⁵ Foi já

também estabelecido que uma estratégia agressiva de redução do colesterol LDL para valores inferiores a 70 mg/dL é mais benéfica na estabilização da placa aterosclerótica em contexto de estenose carotídea.⁴⁴

Uma vez que o estudo SPACE-2¹⁹ não permitiu retirar conclusões, os estudos em curso, CREST-2^{23,45} e o de Dick²², cuja população alvo são doentes com estenose carotídea assintomática, surgem como potenciais reveladores da melhor opção terapêutica neste grupo de doentes.

5. LIMITAÇÕES

As limitações do estudo referem-se tanto às limitações dos estudos publicados incluídos, e que podem condicionar a interpretação dos resultados, como às limitações na elaboração desta revisão sistemática. As limitações dos estudos publicados incluídos encontram-se na *Tabela III – Limitações dos estudos publicados incluídos na revisão sistemática, seu potencial efeito e justificação dos autores dos estudos*.

O facto de terem sido incluídos estudos com poder estatístico inferior a 80% poderá constituir uma limitação na interpretação dos seus resultados nesta revisão e poderá ser origem de viés. Embora todos os estudos incluídos apresentem o risco de viés de *performance*, dado que não houve ocultação de participantes e pessoal, não se considera provável que tal tenha enviesado os resultados. Contudo, é importante referir que a existência de estudos incluídos que não eram cegos para o investigador deve ser tida em conta pelo risco de viés de deteção.

A maior limitação desta revisão foi o risco de viés de seleção, uma vez que por restrição de tempo não foi possível realizar uma pesquisa exaustiva da literatura cinzenta, a qual iria contribuir para a diminuição do risco deste viés. Constituem também limitações desta revisão a ausência de outros estudos para além do SPACE-2¹⁹, que comparassem a CAS com o TMO, bem como o facto do estudo SPACE-2¹⁹ não ter um poder estatístico adequado.

Tabela III - Limitações dos estudos publicados incluídos na revisão sistemática, seu potencial efeito e justificação dos autores dos estudos.

Estudo	Limitações	Potencial Efeito	Justificação dos Autores
EVA 3S 10,11	Uso de métodos retrospectivos no seguimento a longo prazo.	Subestimação das taxas de AVC, especialmente se ligeiros.	Possibilidade mínima dadas as baixas taxas de AVC pós-procedimento e a inexistência de uma diferença na proporção relativa de AVC sem sequelas em ambos os períodos do estudo.
	Diferença no controlo dos fatores de risco e no tratamento antitrombótico entre grupos.	Risco de viés na avaliação dos resultados (especialmente na segunda fase do estudo).	Na primeira fase do estudo foi realizada análise das diferenças e não houve diferenças entre grupos que pudessem influenciar os resultados, mas essa análise não foi feita no seguimento a longo prazo.
	Intervalos de confiança grandes.	Resultados pouco fiáveis.	Ocorreu devido ao facto de no seguimento a longo prazo existirem menos doentes do que o previsto e a taxa de AVC ipsilateral pós procedimento ter sido baixa.
	Utilização de dispositivos de proteção embólica não obrigatória no início do estudo, tendo sido no total utilizados em 92% dos participantes submetidos a CAS.	Sobrestimação da influência da CAS na ocorrência de AVC periprocedimento.	
SAPPHIRE 12	Sem grupo sob TMO.	Resultados não podem ser extrapolados para doentes sob terapêutica antitrombótica ou antidiislipídemicos.	Não excluem a possibilidade do TMO ser uma terapêutica viável para a população alvo.
	Resultados podem não se aplicar a diferentes materiais da CAS face aos que foram utilizados.	Compromete a validade externa dos resultados.	

	Resultados não se aplicam a doentes com baixo a moderado risco cirúrgico.	Sem validade externa nesse contexto.	
SPACE ¹³	Incapacidade de comprovar a não inferioridade da CAS		
	Período de seguimento de apenas 2 anos.	Pode ter comprometido os resultados a médio prazo pois a aterosclerose progressiva pode ter importância isquêmica depois do período avaliado.	
	Ausência de poder estatístico no final do seguimento.	Incapacidade para detetar diferenças significativas pode ter comprometido os resultados.	
	Elevada taxa de perdas no seguimento.	Ausência de contabilização de eventos nesses participantes pode ter interferido com os resultados.	
	Muito baixa utilização de dispositivos de proteção embólica na CAS.	Pode ter interferido nos resultados desta técnica.	
CREST <small>14,15</small>	Desenvolvimento constante da tecnologia e uso de apenas um material de <i>stent</i> .	Limita a validade externa.	
	Ausência de grupo com TMO isolado.	Impede que sejam retiradas conclusões para doentes tratados com TMO isolado.	
ACT-1 ¹⁸	Ausência de um grupo com TMO isolado.	Impede que sejam retiradas conclusões para doentes tratados com TMO isolado.	
	Extensão do período de recrutamento ao longo de 8 anos e término precoce do estudo, com diminuição do poder estatístico para 75% devido a perdas no seguimento.	Pode pôr em causa a fiabilidade dos resultados.	
	Inclusão de EAM periprocedimento no composto do parâmetro primário avaliado.	Pode ter contribuído para que o elevado risco de EAM periprocedimento associado a CEA pudesse ter ocultado o elevado risco de AVC ligeiro na CAS.	

ICSS¹⁶	CAS seria uma técnica ainda relativamente recente no início do estudo e, desde então, a experiência dos profissionais melhorou.	Pode ter tido influência nos resultados, com favorecimento da ocorrência de eventos adversos na CAS.	
	Incapacidade de ter em conta, na avaliação dos participantes, outras causas de declínio funcional com o tempo, como por exemplo a demência.	Pode constituir um confundidor dos parâmetros avaliados.	
	Escala modificada de <i>Rankin</i> não é uma medida precisa.	Diferenças subtis no resultado funcional dos doentes podem ter passado despercebidas.	
	Sem poder estatístico suficiente para detetar variações nos efeitos do tratamento entre subgrupos de doentes.	Pode ter omitido diferenças importantes para as conclusões.	
	Baixa utilização de dispositivos de proteção embólica na CAS.	Pode ter interferido nos resultados desta técnica.	

Legenda: EVA 3S – *Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis*. SAPHIRE – *Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy*. SPACE – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy*. CREST – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial*. ICSS – *International carotid stenting study*. ACTS-2 – *Asymptomatic carotid surgery trial-2*. ACT-1 – *Asymptomatic carotid trial*. EAM – *Enfarte agudo do miocárdio*. CAS – *Angioplastia carotídea*. CEA – *Endarterectomia*.

6. CONCLUSÃO

Para responder à questão de investigação a CAS foi comparada com a CEA e o TMO. Dado que a seleção dos estudos não recuperou estudos com comparação em três braços, optou-se por abordar a temática com duas abordagens paralelas: CAS vs CEA e CAS vs TMO.

Os estudos incluídos para comparar a CAS com a CEA foram os estudos EVA 3S^{10,11}, SAPPHIRE¹², SPACE¹³, CREST^{14,15}, ICSS¹⁶, ACST-2¹⁷ e ACT-1¹⁸. A população alvo foram doentes com estenose carotídea $\geq 50\%$ e sintomáticos, exceto nos estudos SAPPHIRE¹² e CREST^{14,15} que também incluíram doentes assintomáticos, bem como no estudo ACST-2¹⁷ que apenas inclui doentes assintomáticos. A *Tabela IV – Principais conclusões da revisão sistemática* resume as conclusões que descrevo em seguida.

Através da análise dos referidos estudos conclui-se que em período periprocedimento a CAS apresenta maior risco de AVC, tal como corroborado pelos estudos EVA 3S^{10,11} e CREST^{14,15}, mas o risco de morte periprocedimento deverá ser averiguado em estudos futuros devido às conclusões contraditórias dos estudos referidos. Conclui-se também que são os doentes sintomáticos que estão mais suscetíveis a AVC periprocedimento. Já a CEA apresenta maior risco de EAM periprocedimento.

Quanto à diferença entre os riscos de doentes sintomáticos e assintomáticos, para além do maior risco de AVC periprocedimento na CAS, são necessários mais estudos para definir melhor a terapêutica de revascularização carotídea nestes doentes. Os estudos de Mannheim²¹ e ESCALATE²⁰ poderão vir a fornecer conclusões úteis quanto a este grupo de doentes.

A médio prazo conclui-se que a CAS é benéfica na prevenção de AVC ipsilateral em doentes sintomáticos, dado estar associada a baixo risco desse evento nos estudos EVA 3S^{10,11}, SPACE¹³, ICSS¹⁶, CREST^{14,15} e SAPPHIRE¹², embora este último tenha uma população alvo diferente da dos demais. Esta conclusão também se aplica a doentes assintomáticos nos estudos CREST^{14,15} e SAPPHIRE¹². A par dessa conclusão, encontra-se o baixo risco da CEA quanto a esse evento adverso. Também a médio prazo não há maior risco de morte em doentes submetidos a CAS e com elevado risco cirúrgico.

Provavelmente a longo prazo a CAS também é benéfica na prevenção de AVC, tal como reportado pelo estudo CREST¹⁵, contudo seria importante a existência de mais estudos com seguimento a longo prazo para cimentar essa afirmação.

Em doentes com risco cirúrgico normal conclui-se que a CAS não é inferior à CEA quanto ao composto de morte, AVC e EAM periprocedimento e AVC ipsilateral no 1º ano de seguimento. Em doentes sintomáticos e assintomáticos com elevado risco cirúrgico a CAS é uma opção terapêutica, não sendo inferior à CEA quanto ao mesmo composto de eventos cardiovasculares *major*. É, no entanto, importante perceber se face ao TMO a CAS é igualmente não inferior, uma vez que na estenose carotídea intracraniana a CAS representa maiores riscos do que o TMO.⁴⁶ Os estudos CREST-2^{23,45} e o estudo de Dick²² poderão fornecer informações importantes quanto a essa questão no futuro.

Quanto à comparação entre CAS e TMO, a ausência de estudos que obedeciam aos critérios de inclusão em doentes com estenose carotídea sintomática e assintomática, bem como o término precoce do estudo SPACE-2¹⁹ não permite que se conclua a existência de algum benefício em termos de eventos cardiovasculares *major* da CAS face ao TMO. No entanto, o benefício do TMO é indiscutível nestes doentes. Os resultados dos estudos CREST-2^{23,45} e Dick²² irão proporcionar esclarecimentos quanto a esta questão.

Tabela IV – Principais conclusões da revisão sistemática.

Tratamento	Conclusão	Influência do Estado Sintomático
CAS	Maior risco de AVC periprocedimento.	Sim.
	Previne o AVC ipsilateral a médio prazo.	Não. O resultado aplica-se a doentes sintomáticos e assintomáticos.
	Provável prevenção de AVC ipsilateral a longo prazo.	Não. O resultado aplica-se a doentes sintomáticos e assintomáticos.
	Não há maior risco de morte em doentes com elevado risco cirúrgico.	Não. O resultado aplica-se a doentes sintomáticos e assintomáticos.
	Não é inferior à CEA quanto ao composto de morte, AVC e EAM periprocedimento e AVC ipsilateral no 1º ano de seguimento em doentes com risco cirúrgico normal e aumentado.	Não, em doentes com elevado risco cirúrgico. Conclusão não aplicável em doentes com risco cirúrgico normal.
CEA	Maior risco de EAM periprocedimento.	Estudos não permitem retirar conclusões.
TMO	Sem estudos com resultados estatisticamente significativos para elaborar conclusões.	Não aplicável.

Legenda: CAS – Angioplastia Carotídea. CEA – Endarterectomia. TMO – Tratamento médico otimizado. AVC – Acidente vascular cerebral. EAM – Enfarte agudo do miocárdio.

7. AGRADECIMENTOS

*Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.*

Ricardo Reis

Ao Senhor Professor Lino Gonçalves, por me ter aceite para a realização deste trabalho, pela sua orientação e colaboração.

À Senhora Dra. Joana Silva, pela sugestão do tema pelo qual me vim a apaixonar e pela sua contribuição valiosa ao longo de todo este trabalho.

Aos meus pais e avó por todo o apoio, não só na elaboração deste trabalho, mas também ao longo de todo o caminho que me trouxe até aqui. Obrigada pela paciência e perseverança que sempre me transmitiram, por me fazerem acreditar que quem luta sempre alcança e que em cada dia posso ser melhor pessoa e melhor profissional, do que fui no dia anterior.

Ao meu avô, que confere uma ligação emocional a este trabalho e que ilumina os meus dias, incentivando-me a não desistir mesmo quando tudo parece desmoronar.

Aos meus familiares e amigos que me ajudaram a chegar até aqui, direta ou indiretamente envolvidos neste trabalho, mas sempre presentes em toda esta jornada.

Tia Judith, Avó Virgínia, Tomás, Rita, Hugo, Filipe, André e Sónia, obrigada pelo apoio incondicional e por guiarem os meus passos enquanto trilhava este caminho.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Estatística. Causas de morte - 2015. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística; 2017.
2. Direção Geral de Saúde. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares - 2017. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2017. ISSN: 2184-1179.
3. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2017; 00: 1-60.
5. Calvet D, Mas JL. Recent advances in carotid angioplasty and stenting. *Int J Stroke.* 2016; 11(1): 19-27.
6. Eller JL, Snyder KV, Siddiqui AH, Levy EI, Hopkins LN. Endovascular treatment of carotid stenosis. *Neurosurg Clin N Am.* 2014; 25(3): 565-582.
7. DaCosta M, Surowiec SM. Carotid Endarterectomy. [e-book]. 1st ed. Pubmed; 2019 Jan 22 [Cited: 2019 March 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470582/>.
8. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. [document on the Internet]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; 2011 [Cited: 2019 Jan 31]. Available from: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm.
9. CONSORT. The CONSORT Statement. [document on the Internet]. *CONSORT Transparent Reporting of Trials*; 2010 [Cited: 2018 Aug 1]. Available from: <http://www.consort-statement.org>.
10. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 885-892.
11. Mas JL, Arquizan C, Calvet D, Viguier A, Albucher JF, Piquet P, et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke.* 2014; 45(9): 2750-2756.

12. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen B, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 358(15): 1572-1579.
13. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Werner H, et al. Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 893-902.
14. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010; 363(1): 1-20.
15. Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(11): 1021-1031.
16. Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, Mali WP, et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet.* 2015; 385(9967): 529-538.
17. ACST-2 Collaborative Group, Halliday A, Bulbulia R, Gray W, Naughten A, den Hartog A, et al. Status update and interim results from the asymptomatic carotid surgery trial-2 (ACST-2). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 46(5): 510-518.
18. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger C, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med.* 2016; 374(11): 1011-1020.
19. Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, Jansen O, Mansmann U, Hacke W, et al. SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016; 51(6): 761-765.
20. Gu YQ, Xuanwu Hospital. Endarterectomy vs stenting in chinese asymptomatic carotid stenosis patients (ESCALATE). [document of the Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2018 [Cited: 2019 Jan 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737175?cond=Carotid+Stenosis&draw=2&rank=3>.

21. Manheim D, Carmel Medical Center. Comparing carotid stenting with endarterectomy in severe asymptomatic carotid stenosis. [document of the Internet]. ClinicalTrials.gov; 2008 [Cited: 2019 Jan 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00772278?term=angioplasty%2C+endarterectomy%2C+medical+treatment&cond=Carotid+Stenosis&rank=1>.
22. Dick P, Viena General Hospital. Stenting versus best medical treatment of asymptomatic high grade carotid artery stenosis. [document of the Internet]. ClinicalTrials.gov; 2007 [Cited: 2019 Jan 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00497094?cond=Carotid+Stenosis&draw=2>.
23. Brott TG. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis trial (CREST-2). [document of the Internet]. ClinicalTrials.gov; 2014 [Cited: 2019 Jan 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089217?cond=Carotid+Stenosis&draw=2&rank=5>.
24. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med*. 2006; 355(16): 1660-1671.
25. Naggara O, Touzé E, Beyssen B, Trinquart L, Chatellier G, Meder JF, et al. Anatomical and technical factors associated with stroke or death during carotid angioplasty and stenting: results from the endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial and systematic review. *Stroke*. 2011; 42(2): 380-388.
26. NIHR HTA/BUPA Foundation/University of Oxford. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-2) Protocol. [document of the Internet]. acst-2.org; 2007 [Cited: 2019 Jan 30]. Available from: https://acst-2.org/onewebmedia/ACST-2%20protocol%20v4.2_Dec%202007.pdf.
27. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1493-1500.
28. SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008; 368(9543): 1239-1247.
29. International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375(9719): 985-997.

30. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ, ICSS Investigators. International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 18(1): 69-74.
31. University of Oxford. Asymptomatic Carotid Surgery Trial 2: an international randomised trial to compare carotid endarterectomy with carotid artery stenting to prevent stroke. [document of the Internet]. ISRCTN registry; 2006 [Cited: 2019 Jan 31]. Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN21144362>.
32. Mas JL, Chatellier G, EVA-3S investigators. Recent carotid stenting trials. *Lancet Neurol.* 2007; 6(4): 295-296.
33. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12(9).
34. Luebke T, Brunkwall J. Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: updated meta-analysis, metaregression and trial sequential analysis of short-term and intermediate to long-term outcomes of randomized trials. *J Cardiovasc Surg.* 2016; 57(4): 519-539.
35. Boulanger M, Camelière L, Felgueiras R, Berger L, Rerkasem K, Rothwell P, et al. Periprocedural myocardial infarction after carotid endarterectomy and stenting: systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015; 6(10): 2843-2848.
36. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, et al. The CAPTURE registry: results of carotid stenting with embolic protection in the post approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69(3): 341-348.
37. Gray WA, Yadav JS, Verta P, Scicli A, Fairman R, Wholey M, et al. The CAPTURE registry: predictors of outcomes in carotid artery stenting with embolic protection for high surgical risk patients in the early post-approval setting. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70(7): 1025-1033.
38. Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, et al. Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists' collaboration. *Stroke.* 2014; 45(2): 527-532.
39. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke.* 2010; 41(1): e11-17.

40. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Munoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010; 67(2): 180-186.
41. Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38(3): 163-173.
42. Dharmakidari S, Bhattacharya P, Chaturvedi S. Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17(10): 77.
43. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355(6): 549-559.
44. Kadoglou NPE, Sailer N, Moumtzouoglou A, Kapelouzou A, Gerasimidis T, Liapis CD. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *J Vasc Surg*. 2010; 51(1): 114-21.
45. Howard VJ, Mechia JF, Lal BK, Turan TN, Roubin GS, Brown Jr. RD, et al. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis: Protocol of the CREST-2 Clinical Trials. *Int J Stroke*. 2017; 12(7): 770-778.
46. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014; 383(9914): 333-341.
47. University of Oxford. Carotid endarterectomy versus carotid artery stenting in asymptomatic patients (ACST-2). [document of the Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2009 [Cited: 2019 Jan 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883402?cond=Carotid+Stenosis&draw=2&rank=29>.
48. Reiff T, Stingele R, Eckstein HH, Fraedrich G, Jansen O, Mudra H, et al. Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis vs. endarterectomy: SPACE2 - a three-arm randomised-controlled clinical trial. *Int J Stroke*. 2009; 4(4): 294-299.
49. Rutgers, The State University of New Jersey. Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). [document of the Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2000 [Cited: 2019 Jan 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004732>.

50. Brooks W, McClure RR, Jones MR, Coleman TC, Breathitt L. Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: randomized trial in a community hospital. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(6): 1589-1595.
51. Bulbulia R, Halliday A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): an ongoing randomised controlled trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting to prevent stroke. *Health Technol Assess.* 2017; 21(57): 1-40.
52. Brooks WH, Jones MR, Gisler P, McClure RR, Coleman TC, Breathitt L, et al. Carotid angioplasty with stenting versus endarterectomy - 10 year randomized trial in a Community Hospital. *JACC: Cardiovasc Interv.* 2014; 7(2): 163-168.
53. Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, Jansen O, Maurer PC, et al. The stent-supported percutaneous angioplasty of the carotid artery vs endarterectomy trial. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 18(1): 66-68.

IX. ANEXOS

IX.I. ANEXO 1 – TABELAS DE CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Tabela I – Síntese de características dos estudos publicados quanto a nome do estudo, autor, título, jornal e ano da publicação.

Estudo	Autores	Título	Jornal	Ano
EVA 3S ^{10,11}	Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al.	<i>Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA 3S) trial: results up to 4 years from a randomized, multicenter trial</i>	Lancet Neurol	2008
	Mas JL, Arquizan C, Calvet D, Viguier A, Albucher JF, Piquet P, et al	<i>Long-Term Follow-Up Study of Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis Trial</i>	Stroke	2014
SAPPHIRE ¹²	Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al	<i>Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients</i>	N Engl J Med	2008
SPACE ¹³	Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al	<i>Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenosis at 2 years: a multinational, prospective, randomized trial</i>	Lancet Neurol	2008
CREST ^{14,15}	Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al	<i>Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis</i>	N Engl J Med	2010
	Brott, TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, et al	<i>Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis</i>	N Engl J Med	2016
ACST-2 ¹⁷	ACST-2 Collaborative Group, Halliday A, Bulbulia R, Gray W, Naughten A, den Hartog A, et al	<i>Status Update and Interim Results from the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2</i>	Eur J Vasc Endovasc Surg	2013
ACT-1 ¹⁸	Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger C, et al	<i>Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis</i>	N Engl J Med	2016
ICSS ¹⁶	Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, Borst GJ, et al	<i>Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomized trial</i>	Lancet	2015
SPACE-2 ¹⁹	Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, Jansen O, Mansmann U, Hacke W	<i>SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses</i>	Eur J Vasc Endovasc Surg	2016

Legenda: EVA 3S – *Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis*. SAPPHIRE – *Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy*. SPACE – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy*. CREST – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial*. ICSS – *International carotid stenting study*. ACTS-2 – *Asymptomatic carotid surgery trial-2*. ACT-1 – *Asymptomatic carotid trial*.

Tabela II – Síntese de características dos estudos incluídos na revisão quanto ao estudo/autor, ano, desenho, objetivo, parâmetros avaliados e fase em que se encontra.

Estudo/Autor (ano)	Desenho	Objetivo	Parâmetros Avaliados	Fase
EVA 3S (2008, 2014) ^{10,11,24}	RCT aberto, de não inferioridade, cego para o investigador, com análise por intenção de tratar.	Comparar a CAS com a CEA na população alvo. A longo prazo o objetivo consistiu na comparação do risco-benefício da CAS face à CEA na população alvo.	<p><u>Primário:</u> Taxa de AVC ou morte periprocedimento;</p> <p>AVC ou morte periprocedimento e qualquer AVC ipsilateral não periprocedimento até aos 4 anos de seguimento;</p> <p>Qualquer AVC ou morte periprocedimento;</p> <p>Qualquer AVC ou morte;</p> <p>Comparar o risco benefício a longo termo e a eficácia de ambos os tratamentos na prevenção do AVC ipsilateral recorrente para além do período periprocedimento e a incidência de reestenose ou oclusão severa carotídea.</p>	Terminado. Resultados publicados.
SAPPHIRE (2008) ^{12,27}	RCT de não inferioridade com análise por intenção de tratar.	Determinar uma estratégia de revascularização para a população alvo.	<p><u>Primário:</u> Incidência cumulativa de morte/AVC/EAM periprocedimento ou morte/AVC ipsilateral entre o 31º dia e 1 ano;</p> <p>Parâmetro primário avaliado e morte/AVC ipsilateral entre 1 e 3 anos.</p>	Terminado. Resultados publicados.
SPACE (2008) ¹³	RCT, de não inferioridade, com análise por intenção de tratar e base per-protocolo.	Testar a hipótese de que a CAS não é inferior à CEA no tratamento da população alvo.	<p><u>Primário:</u> AVC ipsilateral/morte por qualquer causa entre a randomização e até 30 dias após o tratamento;</p> <p>AVC fatal ou com sequelas entre a randomização e até 30 dias após o procedimento, qualquer AVC até 30 dias após o tratamento, falência do procedimento ou oclusão do vaso até 30 dias após tratamento;</p> <p>Taxa de AVC isquémico ipsilateral a 2 anos;</p> <p>AVC ipsilateral isquémico com sequelas, incluindo AVC ou morte entre a randomização e o 30º dia e 2 anos;</p> <p>Mortalidade por todas as causas entre a randomização e 2 anos;</p> <p>Incidência de estenose carotídea recorrente</p>	Terminado antes do previsto pois consideraram que não seria possível atingir o número amostral determinado inicialmente em tempo razoável. Resultados publicados.

<p>CREST (2010, 2016)^{14,15}</p>	<p>RCT, com análise por intenção de tratar e cego para o investigador.</p>	<p>Comparar a CAS com a CEA para o tratamento da estenose carotídea e prevenção de AVC recorrente na população alvo.</p>	<p><u>Primário:</u> Composto de qualquer AVC, EAM ou morte durante o período de periprocedimento ou AVC ipsilateral nos 4 e nos 10 anos após a randomização;</p> <p>Qualquer AVC, EAM ou morte aos 4 anos;</p> <p>Qualquer AVC periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento;</p> <p>Qualquer AVC periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento aos 4 anos;</p> <p>Qualquer AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento;</p> <p>Qualquer AVC ou morte periprocedimento ou AVC ipsilateral pós procedimento aos 4 anos;</p> <p>Qualquer AVC, EAM ou morte aos 10 anos;</p> <p>AVC ipsilateral aos 10 anos;</p> <p>Incidência de morte periprocedimento;</p> <p>Incidência de qualquer AVC periprocedimento;</p> <p>Incidência de qualquer AVC aos 4 anos;</p> <p>Incidência de EAM periprocedimento;</p> <p>Incidência de AVC ipsilateral pós procedimento.</p>	<p>Terminado. Resultados publicados.</p>
<p>ICSS (2010)^{16,29}</p>	<p>RCT, com análise por intenção de tratar e per-protocolo. Cego para o investigador (randomização e resultados até</p>	<p>Comparar a segurança e eficácia a longo prazo da CAS e da CEA.</p>	<p><u>Primário:</u> AVC fatal ou com sequelas em qualquer território após a randomização;</p> <p>Morte por todas as causas;</p> <p>Qualquer AVC;</p>	<p>Terminado. Resultados publicados.</p>

	término da fase de recrutamento) e com adjudicação de resultados cega.		Composto de AVC e morte periprocedimento e AVC ipsilateral durante o seguimento.	
ACST-2 (2012) ^{17,31,47}	RCT, com análise por intenção de tratar.	Comparar os riscos periprocedimento (EAM, AVC e morte); Prevenção a longo prazo (até 5 anos ou mais) de AVC, especialmente com sequelas ou fatal.	Risco periprocedimento definido como EAM, AVC ou morte nos 30 dias após o procedimento; Taxas a longo prazo de AVC com sequelas ou fatal durante o seguimento dos doentes.	Fase IV. Resultados preliminares publicados. Publicação de resultados finais está prevista para 2021.
ACT-1 (2016) ¹⁸	RCT de não inferioridade, com análise por intenção de tratar.	Comparar os resultados da CEA vs CAS com proteção embólica na população alvo.	<u>Primário:</u> Composto de morte, AVC (ipsilateral ou contralateral, <i>major</i> ou <i>minor</i>) e EAM periprocedimento, bem como AVC ipsilateral do 31º ao 365º dia; Composto de complicações periprocedimento (lesão de nervos cranianos ou periféricos, lesão vascular, hemorragia não cerebral, complicações da ferida); Ausência de necessidade de revascularização aos 6 e 12 meses e aos 5 anos Ausência de morte e todo o tipo de AVC aos 5 anos.	Terminado. Resultados publicados.
Mannheim D (2009-?) ²¹	RCT.	Comparar a morbidade e mortalidade cardiovascular, o qual inclui a morbidade cardíaca e neurológica (AVC e AIT) nos dois tratamentos invasivos da estenose carotídea assintomática.	<u>Primário:</u> Comparação da mortalidade e morbidade cardiovascular o que incluiu a morbidade cardíaca e neurológica (AIT e AVC) nos dois tratamentos invasivos da estenose carotídea assintomática.	Fase IV Sem resultados preliminares publicados
ESCALATE (2018-2021) ²⁰	RCT.	Verificar a eficácia e segurança da CAS vs CEA.	<u>Primário:</u> Incidência de um composto de resultados de EAM, AVC e qualquer morte periprocedimento.	Fase IV, em recrutamento.

				Sem resultados preliminares publicados.
SPACE-2 (2016) ^{19,48}	RCT, de não inferioridade. Inicialmente com 3 braços (CAS, CEA e TMO) mas depois com 2 RCT paralelos.	Comparar os efeitos preventivos de AVC na TMO isolada, TMO com CEA ou TMO com CAS na população alvo.	<u>Primário de segurança:</u> Taxa combinada de morte/qualquer AVC periprocedimento; <u>Primário de eficácia:</u> Taxa cumulativa de morte/qualquer AVC periprocedimento e taxa de AVC isquêmico ipsilateral nos 5 anos de seguimento. Os parâmetros secundários avaliados podem ser consultados nos anexos.	Terminado por escasso número de doentes inseridos no estudo. Resultados publicados. Aguarda publicação de resultados do seguimento a longo prazo.
CREST-2 (2014-2020) ^{23,45}	2 RCT paralelos e independentes, de superioridade e com análise por intenção de tratar.	Avaliar se a CEA ou a CAS associadas a TMO são superiores a TMO isolada na prevenção de AVC na população alvo.	<u>Primário:</u> Composto de AVC e morte nos 44 dias após randomização e AVC ipsilateral até 4 anos.	Fase IV, em recrutamento.
Dick P (2004-?) ²²	RCT.	Analisar os resultados neurológicos e cardiovasculares em doentes tratados com CAS eletiva e TMO, comparando com TMO isolada.	<u>Principal:</u> Eventos neurológicos (ipsilateral e contralateral), eventos adversos cardiovasculares <i>major</i> (composto de EAM, AVC e morte cardiovascular) e qualquer morte até 2 anos de seguimento.	Fase IV Terminou o recrutamento.

Legenda: EVA 3S – *Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis*. SAPHIRE – *Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy*. SPACE – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy*. SPACE-2 – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy-2*. CREST – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial*. CREST-2 – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial-2*. ICSS – *International carotid stenting study*. ACTS-2 – *Asymptomatic carotid surgery trial-2*. ACT-1 – *Asymptomatic carotid trial*. Vs – Versus. RCT – *Randomized controlled trial*/Estudo randomizado e controlado. AVC – Acidente Vascular Cerebral. EAM – Enfarte Agudo do miocárdio.

Tabela III - Síntese de características dos estudos incluídos na revisão quanto ao estudo/autor, ano, população e amostra, critérios de inclusão, critérios de exclusão e procedimento.

Estudo/ Autor (ano)	População e Amostra	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão	Procedimento
<p>EVA 3S (2008, 2014)^{10,11,24,25}</p>	<p>Doentes (≥18 anos) com estenose carotídea severa (60-99%) sintomática (acidente isquêmico transitório hemisférico ou na retina ou AVC sem sequelas/enfarte dentro de 120 dias antes de entrar no estudo).</p> <p><u>Amostra:</u> - Total: 527; - Randomizados para a CEA: 262 (3 não realizaram o procedimento e 2 fizeram CAS). Permaneceram 262 no seguimento (2 perdidos e 1 anulou o consentimento informado); - Randomizados para a CAS: 265 (1 fez CEA e 4 não realizaram o procedimento). Permaneceram 265 no seguimento; - Maioria com ≥ 70 anos.</p>	<p>- ≥ 18 anos; - Doentes que tiveram um AIT hemisférico ou retiniano ou AVC sem sequelas (ou enfarte retiniano) nos 120 dias antes de entrarem no estudo; - Estenose aterosclerótica de 60-99% da artéria carótida sintomática.</p>	<p>- ≥ 3 pontos na escala modificada de Rankin (AVC com sequelas); - Doença carotídea não aterosclerótica; - Lesões <i>tandem</i> severas; - Revascularização prévia de estenose carotídea sintomática; - História de alterações hemorrágicas; - HTA ou DM não controlada; - Angina instável; - Contraindicações a heparina, ticlopidina ou clopidogrel; - EMV < 2 anos; - Intervenção percutânea ou cirúrgica nos 30 dias antes ou após o procedimento em estudo.</p>	<p><u>Intervenção:</u> CAS (com dispositivo de proteção embólica a partir de 2003).</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA.</p> <p>Ambas as técnicas foram realizadas por profissionais experientes e tendo em conta o melhor conhecimento científico à data.</p> <p>Doentes submetidos a CAS fizeram dupla antiagregação plaquetar com AAS 100-300mg e clopidogrel 75mg ou ticlopidina 500mg durante 3 dias antes e durante 30 dias após o procedimento.</p>
<p>SAPPHIRE (2008)^{12,27}</p>	<p>Doentes (≥18 anos) com maior risco para CEA e estenose carotídea sintomática de diâmetro ≥ 50% ou assintomática de diâmetro ≥ 80%.</p> <p><u>Amostra:</u> - Total: 747;</p>	<p>- Presença de um ou mais critérios de elevado risco cirúrgico (o maior risco para CEA era definido nos critérios de inclusão como a presença de pelo menos um de: doença cardíaca clinicamente significativa, doença pulmonar severa, oclusão carotídea</p>	<p>- AVC isquémico agudo ou nas últimas 48h; - Massa intracraniana (ex. abscesso, tumor, infeção); - Diâmetro do segmento de referência (carótida comum distal e segmento cefálico da artéria carótida interna face à lesão) é < 4mm ou > 9mm por análise quantitativa. A exceção a isto</p>	<p><u>Intervenção:</u> CAS (com stent autoexpansível e dispositivo de proteção embólica).</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA.</p> <p>Ambas as técnicas foram efetuadas por profissionais</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Total de doentes randomizados: 334; - Randomizados para CAS: 167 (159 realizaram o procedimento mas 8 não). Permaneceram 143 no seguimento a 3 anos; - Randomizados para CEA: 167 (151 realizaram o procedimento mas 16 não). Permaneceram 117 no seguimento a 3 anos; - Idade média de 73 anos. 	<p>contralateral, paralisia de nervo laríngeo contralateral, cirurgia radical ou radioterapia cervical prévias, estenose recorrente após CEA e idade superior a 80 anos);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estenose $\geq 50\%$ do diâmetro do lúmen em doentes sintomáticos ou estenose $\geq 80\%$ em doentes assintomáticos; 	<p>será a lesão ter $> 95\%$ de estenose onde o verdadeiro diâmetro do vaso distal não pode ser determinado, tal como em caso de sinal em fio ou colapso de vasos distais. Neste caso a decisão do profissional que executa o procedimento prevalece;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doente com doença vascular periférica conhecida, tortuosidade supra-aórtica ou da artéria carótida interna, as quais complicam o uso de técnicas endovasculares; - Aneurisma intracraniano (>9 mm). 	<p>experientes e tendo em conta o melhor conhecimento científico à data.</p> <p>Todos os doentes fizeram AAS de 81 ou 325mg 1 id com início pelo menos 72h antes do procedimento e com manutenção do mesmo indefinidamente, bem como heparina intraprocedimento para APTT de 250-300s. Os doentes que realizaram CAS fizeram também clopidogrel 75mg com início nas 24h anteriores ao procedimento e mantido durante 2-4 semanas. O stent utilizado era autoexpansível e com mecanismo de proteção embólica</p>
<p>SPACE (2008)^{13,28}</p>	<p>Doentes (≥ 50 anos) com estenose carotídea severa ($\geq 70\%$) sintomática.</p> <p><u>Amostra:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Total: 1214; - Randomizados para CAS: 613 (6 anularam o consentimento informado). Permaneceram 607 no seguimento e na análise por intenção de tratar, tendo sido detetadas 35 violações do protocolo em 34 doentes que 	<ul style="list-style-type: none"> - Estenose sintomática (AIT ou AVC) da bifurcação da carótida ou da artéria carótida interna nos últimos 180 dias; - ≤ 2 na escala modificada de <i>Rankin</i>; - ≥ 50 anos de idade; - Possibilidade de consultas de seguimento; - Consentimento informado escrito; - Estenose da bifurcação carotídea ou da artéria carótida interna de pelo menos 70% 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia intracraniana nos últimos 90 dias; - HTA não controlada; - Angioma intracraniano conhecido; - EMV < 2 anos; - Contraindicações para heparina, AAS ou clopidogrel; - Contraindicações para contraste; - Cirurgia concomitante planeada; - Oclusão da artéria carótida comum ou da carótida interna; - Estenose devido a compressão externa; - Estenose devido a disseção; 	<p><u>Intervenção:</u> CAS (não referem obrigatoriedade de utilização de dispositivo de proteção embólica).</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA.</p> <p>Cumpriram tratamento antitrombótico, sendo que a maioria fez AAS a longo prazo. Os doentes que fizeram CAS receberam mais frequentemente terapêutica dupla do que os submetidos a CEA.</p>

	<p>foram excluídos e não incluíram a população per-protocolo;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomizados para a CEA: 601 (12 anularam o consentimento informado). Permaneceram no seguimento e na análise por intenção de tratar 589, mas foram detetadas 29 violações do protocolo em 26 doentes que não integraram a população per-protocolo; - Idade média de 68 anos na CAS e 69 anos na CEA. 	<p>comprovada com ecografia ou angiografia correspondente a um nível de estenose de pelo menos 70% de acordo com os critérios de ECST ou de pelo menos 50% de acordo com os critérios de NASCET.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estenose recorrente após cirurgia ou angioplastia; - Estenose devido a displasia fibromuscular; - Trombo flutuante; - Estenose intracraniana adicional de alto grau. 	<p>Apenas profissionais com experiência realizaram os procedimentos, os quais foram de encontro à melhor evidência científica à data.</p>
<p>CREST (2010, 2016)^{14,15}</p>	<p>Doentes (≥ 18 anos) com estenose carotídea sintomática (com estenose de pelo menos 50% na angiografia, $\geq 70\%$ na ecografia ou na angio-TC ou angio-RM se na ecografia a estenose fosse de 50-69%) e assintomática a partir de 2005 (estenose $\geq 60\%$ na angiografia, $\geq 70\%$ na ecografia, $\geq 80\%$ na angio-TC ou angio-RM se na ecografia fosse de 50-69%).</p> <p><u>Amostra:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Total: 2522; - Randomizados para CAS: 1271 (36 sem consentimento informado, 73 realizaram CEA e 33 perdidos no seguimento); - Randomizados para CEA: 1251 (64 sem consentimento informado, 13 fizeram CAS e 47 perdidos no seguimento); - Idade média de 69 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estenose $\geq 50\%$ na angiografia, $\geq 70\%$ na ecografia carotídea ou $\geq 80\%$ na angio-TC ou angio-RM se a estenose na angiografia for de 50-69% em doentes sintomáticos; - Estenose $\geq 60\%$ na angiografia, $\geq 70\%$ na ecografia carotídea ou $\geq 70\%$ na angio-TC ou angio-RM se a estenose na angiografia for de 50-69% em doentes assintomáticos; - Clínica e anatomia passíveis, antes da randomização, de técnicas de revascularização. 	<ul style="list-style-type: none"> - AVC prévio que pudesse confundir a avaliação dos parâmetros avaliados; - FA crónica ou paroxística que ocorreu nos 6 meses antes ou que necessite de terapêutica anticoagulante; - EAM nos 30 dias antes ou angina instável. 	<p><u>Intervenção:</u> CAS (com dispositivo de proteção embólica)</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA (sob anestesia geral em 90.0% dos doentes)</p> <p>Os procedimentos seguiram as indicações científicas mais recentes até à data e foram realizadas por profissionais experientes. Os doentes receberam TMO de acordo com as indicações científicas mais recentes à data.</p> <p>Quanto à terapêutica antiagregante plaquetar, antes da CEA os doentes fizeram AAS 325mg 1id, após a CAS fizeram AAS 1-2 id 325mg durante 30 dias associado a</p>

				clopidogrel 75mg 1id ou ticlopidina 250mg 2id durante 4 semanas. Todos os doentes fizeram terapêutica com AAS 80-325mg 1id após as 4 semanas e terapêutica médica de acordo com a melhor prática clínica.
ICSS (2010) 16,29,30	<p>Doentes (≥ 40 anos) com estenose carotídea sintomática (diâmetro $\geq 50\%$).</p> <p><u>Amostra:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Total: 1713; - Randomizados para CAS: 855 (2 anularam o consentimento informado pelo que 853 é que foram incluídos na análise por intenção de tratar. Destes, 9 realizaram CEA e 16 não realizaram o procedimento, culminando em 828 doentes submetidos a CAS). No seguimento 737 doentes foram avaliados por ecografia para averiguar reestenose e 752 doentes entraram na análise per-protocolo (76 não completaram o tratamento por interrupção do procedimento, eventos fatais ou perdas no seguimento); - Randomizados para CEA: 858 (1 anulou o consentimento informado pelo que 857 foram analisados por intenção de tratar e seguidos, mas só 821 	<ul style="list-style-type: none"> - Estenose ateromatosa da artéria carótida extracraniana, interna ou bifurcação, sintomática e passível de ser submetida a angioplastia ou endarterectomia e que implique tratamento; - Estenose ateromatosa sintomática da artéria carótida medida em $\geq 50\%$ pelos critérios de NASCET (ou equivalente não invasivo) que implique tratamento; - Sintomas atribuídos à artéria randomizada ocorridos nos 12 meses antes da randomização. Recomenda-se que o tempo entre sintomas e randomização seja menos de 6 meses, mas doentes com sintomas entre 6-12 meses podem ser incluídos na randomização se o médico considerar que o tratamento é indicado; - Doente clinicamente estável; - Doentes disponíveis para qualquer um dos tratamentos, capazes de darem o seu consentimento informado e 	<ul style="list-style-type: none"> - Recusa do doente para algum dos tratamentos; - Doentes incapazes ou que não queiram dar o consentimento informado; - Doentes incapazes ou que não queiram participar no seguimento; - Doentes que tiveram um AVC <i>major</i> sem recuperação da função no território da artéria tratada; - Doentes com estenose que não é passível de angioplastia por tortuosidade anatómica proximal ou distal à estenose, presença de trombo visível, estenose da artéria carótida comum proximal, pseudo oclusões; - Doentes não passíveis de serem submetidos a cirurgia por fatores anatómicos; - Doentes em que é planeada a cirurgia de <i>bypass</i> coronário ou outra cirurgia <i>major</i> em 1 mês após CAS ou CEA; - Estenose carotídea não aterosclerótica; - CAS ou CEA prévia na artéria randomizada; - Doentes em quem está planeada cirurgia à artéria carótida comum. 	<p><u>Intervenção:</u> CAS (com dispositivo de proteção embólica recomendado).</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA.</p> <p>Todos os procedimentos foram realizados por profissionais experientes e tendo em conta o melhor conhecimento científico à data.</p> <p>Os doentes submetidos a CAS fizeram dupla antiagregação com AAS e clopidogrel, Todos os doentes fizeram anticoagulação com heparina.</p>

	<p>realizaram o procedimento pois 15 fizeram CAS e 21 não foram submetidos ao procedimento). Dos 821 que realizaram CEA, 793 foram avaliados para reestenose e 811 entraram na análise per-protocolo;</p> <p>- Idade média de 70 anos.</p>	<p>estarem disponíveis para participarem no seguimento;</p> <p>- Doentes devem poder realizar o tratamento a que foram alocados assim que que possível após a randomização.</p> <p>- ≥ 40 anos;</p> <p>- Doentes apenas devem entrar na randomização se o investigador não tiver certezas quanto a qual dos dois tratamentos é melhor para o doente.</p>		
<p>ACST-2 (2012)^{17,31,47}</p>	<p>Doentes (≥ 18 anos) com estenose carotídea assintomática.</p> <p><u>Amostra:</u></p> <p>- Total: 986;</p> <p>- Randomizados para CAS: 493;</p> <p>- Randomizados para CEA: 493;</p> <p>- Idade média de 69 anos.</p>	<p>- Doentes com necessidade de revascularização cardíaca, mas sem certeza na escolha entre CEA e CAS;</p> <p>- Estenose carotídea sem sintomas no território carotídeo ipsilateral nos 6 meses antes;</p> <p>- Doente capaz e com vontade para permanecer no seguimento.</p>	<p>- CEA ou CAS prévia da artéria randomizada;</p> <p>- Elevado risco de eventos adversos relacionados com o tratamento do estudo;</p> <p>- Pequena previsão de benefício das técnicas;</p> <p>- Doente incapaz ou que recusa dar o consentimento informado.</p>	<p><u>Intervenção:</u> CAS (idealmente com dispositivo de proteção embólica mas o seu uso é opcional).</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA.</p> <p>Embora não seja referida a terapêutica antiagregante plaquetar, é referido que os procedimentos são realizados por profissionais experientes.</p>
<p>ACT-1 (2016)¹⁸</p>	<p>Doentes (≤ 79 anos) com estenose carotídea sintomática severa (diâmetro de 70-99%), com risco normal de complicações cirúrgicas.</p> <p><u>Amostra:</u></p> <p>- Total: 1453;</p> <p>- Randomizados para CAS: 1089 (1032 realizaram o</p>	<p>- ≥ 18 e ≤ 80 anos;</p> <p>- Mulheres em idade fértil com teste de gravidez negativo nos 30 dias antes do procedimento;</p> <p>- Doentes assintomáticos, sem AVC ou AIT, nos 180 dias antes do procedimento. Estado neurológico do doente deve ser confirmado por um</p>	<p>- Doente sintomático e com AVC ou AIT nos 180 dias antes da randomização, confirmado por neurologista ou neurocirurgião independente ao estudo;</p> <p>- Doente participa noutro estudo que pode confundir os resultados;</p> <p>- Doente não compreende e não coopera ou não dá o consentimento informado;</p>	<p><u>Intervenção:</u> CAS (com dispositivo de proteção embólica).</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA.</p> <p>Todos os procedimentos foram realizados por profissionais experientes e</p>

	<p>procedimento, 57 não deram consentimento informado, 4 com procedimento sem sucesso, 6 convertidos a CEA, 16 realizaram CEA e 31 não submetidos a tratamento). No seguimento a 1 ano desses doentes 15 morreram, 28 retiraram o consentimento, 57 foram perdidos e 76 não atingiram a janela de seguimento. Já aos 4 anos 58 tinham morrido, 44 retiraram o consentimento, 73 foram perdidos e 466 não atingiram a janela de seguimento;</p> <p>- Randomizados para CEA: 364 (343 realizaram o procedimento, 21 sem consentimento informado, 1 fez CAS e 20 não intervencionados). A 1 ano de seguimento, 4 tinham morrido, 26 tinham retirado o consentimento, 19 foram perdidos e 22 não atingiram a janela de seguimento. A 4 anos de seguimento 13 tinham morrido, 26 retiraram o consentimento, 28 perderam-se e 150 não atingiram a janela de seguimento;</p> <p>- Idade média de 68 anos.</p>	<p>neurocirurgião independente do estudo;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Doentes sob varfarina se com $INR \leq 1,5$. A varfarina pode ser reiniciada depois do procedimento; - Consentimento informado escrito; - Doente aceita participar no seguimento; - Doente com lesão discreta na artéria carótida interna. A artéria carótida comum contígua pode estar envolvida; - Estenose carotídea $\geq 70\%$ e $\leq 99\%$ por ecografia ou $\geq 70\%$ e $\leq 99\%$ por angiografia, sem estenoses das artérias contralaterais significativas; - Diâmetro da artéria carótida interna deve ser visualmente estimado entre 2,5mm e 7mm pelo Embolished Pro ou Embolished NAV6 ou entre 2,8 mm e 6,2 mm pelo Embolished Gen 3, entre 4 mm e 9 mmm para o Xact stent; - Anatomia vascular passível de executar a CAS; - Lesões <i>de novo</i> passíveis de serem tratadas com apenas um <i>stent</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - Doente com demência ou doença neurológica que possa confundir a avaliação neurológica; - Doente com reação adversa prévia a anestesia ou produto de contraste, não passível de superar com medicação pré-tratamento; - Contraindicação aos fármacos utilizados; - Hemoglobina $< 10\text{mg/dL}$, plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$, ou $> 500\ 000/\text{mm}^3$, ou trombocitopenis induzida pela heparina secundária; - Diátese hemorrágica conhecida, coagulopatia ou recusa transfusões de sangue; - Hemorragia gastrointestinal prévia que interfira com a terapêutica antiagregante plaquetar; - Doente tem fontes cardíacas conhecidas fontes de êmbolos, incluindo FA paroxística ou mantida (tratada ou não); - EAM nos 30 dias antes; - EMV < 3 anos; - Elevado risco cirúrgico; - Anatomia vascular que impossibilita CAS; - Doença vascular severa, incluindo tortuosidade e/ou doença oclusiva que contraindica a CAS; - Defeito de preenchimento intraluminal que pode representar trombo; - Calcificação extensa; - Oclusão ou pseudo oclusão da artéria carótida interna ou comum ipsilateral; - A lesão alvo implica tratamento de angioplastia antes da colocação do <i>stent</i>; 	<p>segundo a melhor evidência científica à data.</p> <p>Todos os doentes fizeram AAS 325mg id com início 3 dias antes do procedimento e de forma indefinida depois deste. Doentes submetidos a CAS fizeram também clopidogrel id com início 3 dias antes do procedimento e até 30 dias depois. Para ambos os procedimentos foi feita anticoagulação com heparina ou bivalirudina, sendo que o APTT necessário para CAS era $> 250\text{s}$.</p>
--	--	---	--	---

			<ul style="list-style-type: none"> - Estenose proximal ou distal significativa (> 60%) da lesão alvo que pode implicar revascularização; - CAS prévia; - Aneurisma cerebral ou malformação arteriovenosa; - Estenose carotídea bilateral. 	
Mannheim D (2009-?) ²¹	Doentes (18-80 anos) com estenose carotídea severa (≥70%) assintomática.	<ul style="list-style-type: none"> - Estenose ≥ 70% na ecografia, angio-TC ou angio-RM; - Sem evidência de AIT ou AVC com origem na área irrigada pela artéria carótida em estudo nos 4 meses que precederam o tratamento; - Passível de ser submetido a cirurgia após avaliação por anestesista; - Passível de ser submetido a tratamento endovascular pelas <i>guidelines</i> radiológicas. 		<p><u>Intervenção:</u> CAS (com dispositivo de proteção embólica).</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA.</p>
ESCALATE (2018-2021) ²⁰	Doentes (≥50 anos) com estenose carotídea assintomática.	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 50 anos; - Estenose carotídea assintomática (sem AIT, AVC ou outros sintomas neurológicos causados pela estenose carotídea nos últimos 6 meses); - Doente compreende o objetivo do estudo e aceita a sua duração, cumprindo o seguimento e assinando voluntariamente o consentimento informado; - Doença independente da artéria carótida interna; - Estenose carotídea de ≥ 70% na ecografia ou ≥ 60% na angiografia; 	<ul style="list-style-type: none"> - AVC progressivo nos 3 meses anteriores ou recente; - Contraindicações à anestesia; - AVC ipsilateral severo no passado e que pode atuar como confundidor na avaliação dos resultados; - Doentes com demência severa; - Doentes com hemorragia intracerebral espontânea nos últimos 12 meses; - Enfarte cerebral grande ou EAM nos 30 dias antes; - Doentes com aneurismas intracranianos grandes (diâmetro > 5mm) e que não possam ser tratados antes ou contemporaneamente; - Oclusão total crónica sem sintomas isquémicos cerebrais óbvios; 	<p><u>Intervenção:</u> CAS.</p> <p><u>Comparador ativo:</u> CEA.</p>

		<ul style="list-style-type: none">- Doentes com estenose carotídea bilateral que tenham um tempo ideal de tratamento do vaso contralateral de 30 dias antes de serem incluídos no estudo ou de 30 dias após serem submetidos ao procedimento em estudo;- <i>Stent</i> chega ao local da lesão.	<ul style="list-style-type: none">- Hemoglobina < 10 mg/dL; plaquetas < 125 000/mm³, INR > 1,5, tempo de hemorragia > 1 min, trombocitopenia relacionada com a heparina;- Doentes incapazes de realizar avaliação angiográfica normal ou acesso percutâneo seguro;- Doentes com patologia neurológica que cause defeitos neurológicos transitórios ou permanentes nos 2 anos antes da cirurgia e que não possam ser identificados como AIT ou AVC;- Doentes com outras fontes cardíacas de êmbolos;- Hemorragia gastrointestinal recente que afete a terapêutica antiagregante plaquetar;- Contraindicações cirúrgicas ou doentes de alto risco cirúrgico;- Alterações anatómicas que dificultem a abordagem da intervenção;- Doente considerado como inadequado para participar no estudo pelos investigadores;- Doentes a participar em outros estudos cujo resultado possa interferir com os deste estudo;- Tortuosidade vascular severa ou condições anatómicas que dificultem CAS;- Doentes com revascularização ipsilateral prévia;- Doentes com arteriosclerose severa ou extensa;- Contraindicações à CEA;- Estenose contralateral com revascularização nos 30 dias de período periprocedimento do estudo;- Oclusão.	
--	--	---	---	--

<p>SPACE-2 (2016)^{19,48}</p>	<p>Doentes (50-85 anos) com estenose carotídea (70-99%) assintomática.</p> <p><u>Amostra:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Total: 513; - Randomizados para TMO: 133; - Randomizados para CEA vs TMO: 203; - Randomizados para CAS vs TMO; - Média de idades de 68 anos no TMO, 69 anos na CAS e 70 anos na CEA. 	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 50 anos e ≤ 85 anos; - Estenose da artéria carotídea $\geq 70\%$ por critérios ecográficos; - Sem clínica de AVC ou tipo AVC devido à estenose nos últimos 180 dias; - Estenose passível de ser tratada com CEA e CAS; - Capacidade do doente se manter em seguimento; - Consentimento informado escrito; - Mulheres em idade fértil sob adequada contraceção. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estenose não aterosclerótica; - Estenose após radioterapia; - CEA ou CAS prévia na artéria randomizada; - Estenose adicional de elevado grau intracraniana ou intratorácica; - Hemorragia intracraniana nos últimos 90 dias; - Angioma ou aneurisma intracranianos conhecidos; - Sequelas pré-existentes (> 1 ponto na escala modificada de <i>Rankin</i>); - Contraindicações à heparina, aspirina, clopidogrel ou produto de contraste; - Indicação para anticoagulação com varfarina ou outros; - EMV < 5 anos; - História recente de neoplasia maligna; - Cirurgia <i>major</i> (exceto procedimentos relacionados com o estudo) planeada para as 8 semanas após randomização; - Admissão prévia neste estudo. 	<p><u>RCT número 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervenção: CEA e TMO; - Comparador: TMO. <p><u>RCT número 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervenção: CAS e TMO; - Comparador: TMO. <p>A TMO foi aplicada segundo o melhor conhecimento científico à data.</p> <p>A CEA implicava AAS ou clopidogrel com início 3 dias antes e manutenção após o procedimento.</p> <p>A CAS implicava AAS e clopidogrel com início 3 dias antes e mantido nas 6 semanas depois.</p> <p>O uso de dispositivos de proteção embólica e <i>stents</i> ficou à escolha do profissional, o qual tinha que ser experiente.</p>
<p>CREST-2 (2014-2020)^{23,45}</p>	<p>Doentes (≥ 35 anos) com estenose severa ($\geq 70\%$) carotídea assintomática.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 35 anos; - Estenose carotídea $\geq 70\%$ na angiografia (critérios de NASCET) ou na ecografia; - Sem história de AVC ou AIT ipsilateral à estenose nos 180 dias antes da randomização; - ≤ 1 ponto na escala modificada de <i>Rankin</i> aquando do consentimento informado; 	<ul style="list-style-type: none"> - Intolerância ou reação alérgica à medicação usada no estudo, se não houver alternativa viável; - Hemorragia gastrointestinal um mês antes de entrar no estudo e que ponha em causa o uso de terapêutica antiagregante plaquetar; - AVC ipsilateral <i>major</i> prévio com sequelas residuais consideráveis, que pode confundir os resultados do estudo; - Demência severa; 	<p><u>RCT número 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervenção: CEA e TMO; - Comparador: TMO. <p><u>RCT número 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervenção: CAS e TMO; - Comparador: TMO.

		<ul style="list-style-type: none"> - Mulher em idade fértil com teste de gravidez negativo antes da randomização; - Doente aceita cumprir o seguimento; - Consentimento informado escrito; - Randomização ao grupo de tratamento apenas se aplica a uma artéria em casos de estenose carotídea bilateral; - Estenose carotídea passível de ser tratada com CEA ou com CAS. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia intracraniana nos 12 meses anteriores; - Doença neurológica caracterizada por défices neurológicos fixos ou transitórios, mas que não são distinguíveis de AIT ou AVC; - Doentes que se oponham a transfusões sanguíneas; - Plaquetas < 100 000/mm³ ou trombocitopenia induzida pela heparina; - Anticoagulação com varfarina ou outros; - FA crónica; - FA nos últimos 6 meses ou história de FA paroxística que implique anticoagulação crónica; - Fontes cardíacas de êmbolos de alto risco; - Angina instável; - FEVE <30% ou admissão por insuficiência cardíaca nos últimos 6 meses; - Neoplasia maligna conhecida; - Cirurgia <i>major</i>, trauma <i>major</i>, procedimentos de revascularização ou EAM no último mês; - Creatinina sérica ≥ 2,5 mg/dL ou TFG < 30 cc/min; - Cirurgia não carotídea <i>major</i> planeada nos 3 meses depois de ser incluído no estudo; - Atualmente em lista de espera para transplantação; - Doente que participa em outro estudo que possa influenciar os resultados; - Estenose carotídea não aterosclerótica; - CEA ou CAS ipsilateral prévia; 	<p>TMO consiste em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AAS 325mg id durante todo o seguimento; - Doentes submetidos a CAS fazem também clopidogrel nos 30-90 dias após o procedimento; - Controlo de fatores de risco primários (colesterol LDL < 70mg/dL e TA sistólica < 140 mmHg); - Controlo de fatores secundários (DM, colesterol não de lipoproteínas de alta densidade, tabagismo, peso e atividade física); - Programa de modificação de estilo de vida. <p>CEA de acordo com o melhor conhecimento científico à data e sob anticoagulação (heparina ou bivalirudina).</p> <p>CAS de acordo com o melhor conhecimento científico à data e com dispositivos de proteção embólica.</p>
--	--	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> - Trombo flutuante intracarotídeo; - Aneurisma intracraniano ipsilateral > 5mm; - Obesidade de grau III; - Doença das artérias coronárias com duas ou mais artérias coronárias proximais ou <i>major</i> com $\geq 70\%$ de estenose que não foram ou não possam ser revascularizadas. 	
Dick P (2004-?) ²²	Doentes com estenose carotídea severa ($\geq 80\%$) assintomática.	<ul style="list-style-type: none"> - Aterosclerose como causa da estenose carotídea; - Doentes assintomáticos com estenose $\geq 80\%$ (NASCET) com progressão documentada da estenose para $\geq 80\%$ nos 6 meses, com estenose muito estreita $\geq 90\%$ à apresentação inicial com $\geq 80\%$ de estenose e isquemia ipsilateral silenciosa documentada por TC ou RM com estenose ipsilateral $\geq 80\%$ e estenose contralateral $\geq 80\%$ ou oclusão $\geq 80\%$ e cirurgia <i>major</i> planeada; - Neurologista confirma possibilidade de realizar CAS. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incapacidade para dar o consentimento informado; - Doença subjacente que não a aterosclerose (inamatória ou autoimune); - Dissecção carotídea traumática ou espontânea; - EMV < 6 meses; - Demência avançada; - Insuficiência renal avançada (creatinina sérica > 2,5 mg/dL); - Comorbilidades cardiovasculares severas e instáveis; - Reestenose após CAS ou CEA prévia; - Contraindicação ou alergia às medicações do estudo. 	<p><u>Intervenção:</u> CAS (com dispositivo de proteção embólica) e TMO</p> <p><u>Comparador:</u> TMO</p> <p>TMO inclui:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estatinas id; - Clopidogrel 75mg id; - Modificação dos fatores de risco cardiovasculares segundo melhor conhecimento científico à data.

Legenda: EVA 3S – *Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis*. SAPHIRE – *Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy*. SPACE – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy*. CREST – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial*. CREST-2 – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial-2*. ICSS – *International carotid stenting study*. ACTS-2 – *Asymptomatic carotid surgery trial-2*. ACT-1 – *Asymptomatic carotid trial*. AVC – Acidente Vascular Cerebral. AIT – Acidente Isquémico Transitório. EAM – Enfarte Agudo do miocárdio. TA – Tensão arterial. HTA – Hipertensão Arterial. mmHg – Milímetros de mercúrio. DM – Diabetes *mellitus*. EMV – Esperança Média de Vida. AAS – Ácido Acetilsalicílico. TC – Tomografia Computorizada. RM – Ressonância Magnética. FA – Fibrilhação Auricular. INR – *International Normalized Ratio*. CAS – Angioplastia Carotídea. CEA – Endarterectomia. mg – Miligrama. dL – Decilitro. mm³ – Milímetros Cúbicos. FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo. cc – Centímetro Cúbico. min – Minutos. NASCET – *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*. ECST – *European Carotid Endarterectomy Trial*. id – Uma vez ao dia. LDL – Lipoproteínas de baixa densidade. TFG – Taxa de filtração glomerular.

Tabela IV – Síntese de características dos estudos incluídos na revisão quanto ao estudo/autor, ano, duração e método de seguimento e método estatístico de tratamento de dados

Estudo/ Autor (ano)	Seguimento		Método Estatístico de Tratamento de Dados
	Duração	Método	
EVA 3S (2008, 2014) ^{10,11,24}	10 anos (média de 7,1 anos).	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação neurológica por neurologista às 48h, 30º dia, 6 meses e depois a cada 6 meses até 4 anos; - Avaliação do estado vital através de registos civis municipais; - Entrevista telefónica, com auxílio de neurologista, e consulta de registos médicos para familiares em caso de morte ou incapacidade de comunicar adequadamente, para avaliar a ocorrência de AVC, EAM e performance do procedimento de revascularização. Aplicação do questionário <i>Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status</i>; - Ecografia carotídea (entre 2011 e 2012). 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa da probabilidade de eventos/apresentação gráfica de resultados pelo método de <i>Kaplan-Meier</i>; - Estimativa das diferenças entre grupos pela análise de <i>log-rank</i>; - Avaliação gráfica e teste supremo de <i>Kolmogorov-type</i> para avaliar a proporção de <i>hazards</i>; - Estimativa das funções de <i>hazard</i> através do modelo de uniformização de <i>Kernel</i>.
SAPPHIRE (2008) ^{12,27}	3 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Consultas de seguimento ao 30º dia, 6 meses, 12 meses e depois anualmente; - Ecografia carotídea duplex e com cor antes da alta e em cada consulta de seguimento (exceto ao 30º dia); - Angiografia carotídea se ecografia sugerisse reestenose; - Avaliação neurológica com a escala de AVC do NIH, monitorização de eventos adversos às 24h após o procedimento e diariamente até à alta e em cada visita de seguimento. Défices neurológicos > 48 h implicavam imagiologia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa da probabilidade de eventos/apresentação gráfica de resultados pelo método de <i>Kaplan-Meier</i>; - Estimativa das diferenças entre grupos pela análise de <i>log-rank</i>; - Análise de dados categóricos pela média do teste de <i>Fisher</i>; - Estimativa dos intervalos de confiança pelo uso da aproximação normal à distribuição nominal; - Análise de <i>Weibull</i> de sobrevivência a 5 anos.
SPACE (2008) ¹³	2 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação clínica por neurologista antes e 1 dia depois do procedimento; - Avaliação clínica e ecografia carotídea ao 7º e 30º dias, 6 meses, 12 meses e 24 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa da probabilidade de eventos/apresentação gráfica de resultados pelo método de <i>Kaplan-Meier</i>; - Estimativa das diferenças entre grupos pela análise de <i>log-rank</i>; - Comparação dos tratamentos pelo teste de <i>Wilcoxon-Gehan</i>; - Análise de subgrupos pela regressão univariável de <i>Cox</i>.
CREST (2010, 2016) ^{14,15}	10 anos (média de 7,4 anos).	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação neurológica antes do procedimento, às 18 e 54h após, 1 mês depois e em seguida a cada 6 meses através da 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa da probabilidade de eventos/apresentação gráfica de resultados pelo método de <i>Kaplan-Meier</i>;

		<p>escala de AVC do NIH, escala de <i>Rankin</i> e questionário de acidente vascular transitório (AIT);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avaliação de enzimas cardíacas antes do procedimento, às 6h e 8h depois; - Eletrocardiograma antes do procedimento, às 6h e 48h e 1 mês depois; - Ecografia carotídea antes do procedimento, 1 e 6 meses depois e depois anualmente; - Avaliação do estado geral de saúde com a escala <i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa das diferenças entre grupos pela análise de <i>log-rank</i>; - Intervalos de confiança obtidos por técnicas de <i>bootstrap</i>.
ICSS (2010) ^{16,29}	10 anos (média de 4,2 anos).	<ul style="list-style-type: none"> - Aplicação da escala de <i>Rankin</i> antes do procedimento e após este ao 30º dia, ao 6º mês após randomização e depois anualmente; - Ecografia doppler duplex nos momentos indicados anteriormente após o procedimento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa da probabilidade de eventos/apresentação gráfica de resultados pelo método de <i>Kaplan-Meier</i>; - Estimativa das diferenças entre grupos pela análise de <i>log-rank</i>; - HR e intervalos de confiança calculados pelo método de <i>hazard</i> proporcional de <i>Cox</i>; - Análise de subgrupos pelo método de <i>hazard</i> proporcional de <i>Cox</i>; - Métodos de regressão binominal estimaram as diferenças de risco absoluto e os rácios de RR periprocedimento na análise per protocolo; - Teste X^2 avaliou as diferenças entre os grupos.
ACST-2 (2012) ^{17,31,47}	5 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Ecografia carotídea duplex antes da alta; - Consulta médica 1 mês depois do procedimento por um neurologista para avaliar a ocorrência de AVC ou EAM periprocedimento; - Anualmente por carta até aos 5 anos com questionário de saúde. 	Não é referido.
ACT-1 (2016) ¹⁸	5 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação neurológica e colheita de informação clínica antes e um dia depois do procedimento, a 1, 6 e 12 meses depois e anualmente até 5 anos de seguimento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa da probabilidade de eventos/apresentação gráfica de resultados pelo método de <i>Kaplan-Meier</i>; - Estimativa das diferenças entre grupos pela análise de <i>log-rank</i>;
Mannheim D (2009-?) ²¹	Aos 3 e 6 meses e depois anualmente (não define data limite)	Não é referido.	Não é referido.

ESCALATE (2018-2021) ²⁰	2 anos.	Não é referido.	Não é referido.
SPACE-2 (2016) ^{19,48}	5 anos.	Recolha da informação médica e clínica, com registo no processo clínico do doente e num formulário de relatório de caso eletrónico.	<ul style="list-style-type: none"> - Estimativa da probabilidade de eventos/apresentação gráfica de resultados pelo método de <i>Kaplan-Meier</i>; - Estimativa das diferenças entre grupos pela análise de <i>log-rank</i>; - Intenção de tratar e per-protocolo; - Método de avaliação hierárquica em que num primeiro nível são testados 2 testes com base na diferença entre taxas de eventos, as quais são comparadas pelo teste de X^2 ou de Z. Se ambos os testes apresentassem um resultado significativo, o segundo nível avalia a não inferioridade nas taxas de eventos segundo IC 97,5% e margem de não inferioridade de 2,5%; - Avaliação de segurança com uma margem de não inferioridade de 1,5%;
CREST-2 (2014-2020) ^{23,45}	4 anos.	<ul style="list-style-type: none"> - Aplicação da escala de AVC da NIH às 12h e 36h após o procedimento; - Entrevista telefónica para avaliar a função neurocognitiva através de 5 escalas que avaliam a aprendizagem, memória, função executora/velocidade de processamento e atenção/memória de trabalho, quando é incluído no estudo, ao 44º dia, 12º mês e depois anualmente até 48 meses; - Visitas de seguimento com aplicação da escala de AVC da NIH, história médica, questionário para avaliar a ausência de AVC (QVSS), escala modificada de <i>Rankin</i> e avaliação da TA e da função cognitiva quando aplicável. Se não for possível deslocar-se a avaliação é feita por entrevista telefónica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aproximação pelo modelo de regressão de efeitos aleatórios para avaliar a função cognitiva a 4 anos; - Diferenças de tratamento estimadas pelas curvas de eventos de <i>Kaplan-Meier</i>.
Dick P (2004-?) ²²	<ul style="list-style-type: none"> - Inicial: 2 anos após randomização; - Secundário: 10 anos após randomização. 	Não é referido.	Não é referido.

Legenda: EVA 3S – *Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis*. SAPPHIRE – *Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy*. SPACE – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy*. SPACE-2 – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy-2*. CREST – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial*. CREST-2 – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial-2*. ICSS – *International carotid stenting study*. ACTS-2 – *Asymptomatic carotid surgery trial-2*. ACT-1 – *Asymptomatic carotid trial*. AVC – *Acidente Vascular Cerebral*. EAM – *Enfarte Agudo do miocárdio*. h – *Horas*. RR – *Risco relativo*. HR – *Razão de risco*. IC – *Intervalo de confiança*. NIH – *National Institutes of Health*. QVSS – *Questionnaire for verifying stroke-free status*.

IX.II. ANEXO 2 – TABELA DE ANÁLISE DOS VIÉSES DOS ESTUDOS PUBLICADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela V – Análise de viéses dos estudos publicados

Estudo	Viés de Seleção	Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrição	Viés de Publicação de Resultados Seletiva
EVA 3S 10,11,24	Randomização aleatória por computador em blocos de acordo com o estado sintomático e o centro.	Sem ocultação de participantes e de pessoal.	Cego para o investigador.	Resultados com dados completos.	Resultados revelados não incluem apenas resultados satisfatórios.
SAPPHIRE 12,27	Randomização aleatória por computador após aval clínico da equipa sobre as condições de cada doente para as intervenções.	Sem ocultação de participantes e de pessoal.	Sem ocultação do resultado.	Resultados com dados completos. A análise de subgrupos ficou comprometida no grupo de doentes assintomáticos pelo baixo número de participantes e pela falta de especificação sobre essa análise.	Resultados revelados não incluem apenas resultados satisfatórios.
SPACE ¹³	Randomização aleatória por computador sem estratificação por cada centro.	Sem ocultação de participantes e de pessoal.	Sem ocultação do resultado.	Resultados com dados completos.	Resultados revelados não incluem apenas resultados satisfatórios.
CREST ^{14,15}	Randomização aleatória por computador em blocos de acordo com o grau de estenose e centro.	Sem ocultação de participantes e de pessoal.	Cego para o investigador.	Resultados com dados completos. Apesar da perda de alguns doentes no seguimento, tal não afetou as características base da população em estudo.	Resultados revelados não incluem apenas resultados satisfatórios.
ICSS ^{16,29}	Randomização aleatória por computador em rácio de 1:1, estratificada por centro com minimização para o sexo, a idade, oclusão contralateral e lado da artéria randomizada.	Profissionais que fizeram o seguimento não estavam diretamente envolvidos no tratamento. Não era cego para outros profissionais envolvidos e os doentes não eram cegos.	Investigador cego para a randomização. Adjudicação de resultados cega. Investigadores cegos para os resultados até que a fase de	Resultados com dados completos.	Resultados revelados não incluem apenas resultados satisfatórios.

			recrutamento estivesse concluída.		
ACTS-2 17,31,47	Randomização aleatória por computador em rácio de 1:1 dos doentes que a equipa clínica considera passíveis de receberem qualquer um dos tratamentos.	Sem ocultação de participantes e de pessoal.	Sem ocultação do resultado.	Resultados com dados completos.	Resultados revelados não incluem apenas resultados satisfatórios.
ACT-1 ¹⁸	Randomização aleatória por computador em rácio de 3:1.	Sem ocultação de participantes e de pessoal.	Sem ocultação do resultado.	Resultados com dados completos.	Resultados revelados não incluem apenas resultados satisfatórios.
SPACE-2 19,48	Randomização aleatória por computador com um sistema baseado na internet, estratificada por um limite de idade de 75 anos.	Sem ocultação de participantes e de pessoal.	Sem ocultação do resultado.	Resultados com dados completos, apesar de ter sido terminado antecipadamente.	Resultados revelados não incluem apenas resultados satisfatórios.

Legenda: EVA 3S – *Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis*. SAPPHERE – *Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy*. SPACE – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy*. SPACE-2 – *Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy-2*. CREST – *Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial*. ICSS – *International carotid stenting study*. ACTS-2 – *Asymptomatic carotid surgery trial-2*. ACT-1 – *Asymptomatic carotid trial*.

IX.III. ANEXO 3 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: EVA 3S
(2008)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	885
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	885
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	885
	2b	Specific objectives or hypotheses	885
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	885-889 1661-1662 (artigo de 2006) 62-64 (artigo de 2004)
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	885-889
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	885-886
	4b	Settings and locations where the data were collected	885-889
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	885-889
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	885-889
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	885-889
Sample size	7a	How sample size was determined	64 (artigo de 2004)

	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Não aplicável
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	1661-1662 (artigo de 2006)
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	1661-1662 (artigo de 2006)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Não aplicável
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	1661-1662 (artigo de 2006)
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	885-889
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	885-889
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	885-889
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	889-890
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	889-890
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	889-890
	14b	Why the trial ended or was stopped	885
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	887
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	889-890

Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	889-890
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	889-890
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	889-890
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	889-890
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	890-891
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	890-891
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	890-891
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	1660 (artigo de 2006)
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	1660 (artigo de 2006)
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	885

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.IV. ANEXO 4 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: EVA 3S
(2014)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Não referido
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2750
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	2750-2751
	2b	Specific objectives or hypotheses	2751
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2758
			1661-1662 (artigo de 2006)
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	62-64 (artigo de 2004)
			2758
			1661-1662 (artigo de 2006)
			62-64 (artigo de 2004)
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	2751, 2758
	4b	Settings and locations where the data were collected	2751

Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	2758-2759
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	2751
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	2751
Sample size	7a	How sample size was determined	64 (artigo de 2004)
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Não aplicável
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	1661-1662 (artigo de 2006)
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Não aplicável
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	1661-1662 (artigo de 2006)
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	2751
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	2751
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	2751
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	2752
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	2752
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	2752
	14b	Why the trial ended or was stopped	2751

Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	2762-2763
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	2752-2755
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	2752-2755
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	2752-2755
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	2752-2755
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	2752-2755
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	2756
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	2752-2756
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	2752-2756
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	2750
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	2750
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	2756

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.V. ANEXO 5 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: SAPPHIRE
(2008)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Não referido
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1572
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1573
	2b	Specific objectives or hypotheses	1573
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	1573
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Não aplicável
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	1573
	4b	Settings and locations where the data were collected	1573
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	1573-1574
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	1573-1574
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Não aplicável
Sample size	7a	How sample size was determined	1573
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Não aplicável
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	1494 (artigo de 2004)

	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	1494 (artigo de 2004)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	1494 (artigo de 2004)
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	1494 (artigo de 2004)
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Não aplicável
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	1574
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	1574
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	1574-1576
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	1496 (artigo de 2004)
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	1573-1574
	14b	Why the trial ended or was stopped	1573-1574
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	1497 (artigo de 2004)
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	1574-1576
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	1574-1576
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	1574-1576
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	1574-1576

Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	1574-1576
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	1576-1578
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	1576-1578
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	1576-1578
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	1572
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	1573
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	1573

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.VI. ANEXO 6 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: SPACE
(2008)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	893
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	893
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	893
	2b	Specific objectives or hypotheses	894
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	894
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	894
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	Protocolo
	4b	Settings and locations where the data were collected	Protocolo
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	894-895 e protocolo
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	894-895 e protocolo
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Não aplicável
Sample size	7a	How sample size was determined	895
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Não aplicável
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	895
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	893-894

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	893-894
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	983-894
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Não aplicável
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	895
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	895
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	894; 896
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	896
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	894-899
	14b	Why the trial ended or was stopped	894
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	897
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	896-899
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	896-899
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	896-899
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	896-899
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	896-899
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	899-901

Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	899-901
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	899-901
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	893
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	893
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	893

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.VII. ANEXO 7 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: CREST
(2010)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Não referido
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	2
	2b	Specific objectives or hypotheses	2
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	3
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Não aplicável
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	3
	4b	Settings and locations where the data were collected	3
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	4
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	4-5
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Não aplicável
Sample size	7a	How sample size was determined	5
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	5
Randomisation:			3
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	3

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	3
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	3
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	3
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	5
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	5
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	5-6; 13; 15-16
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	5-6; 13
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	5
	14b	Why the trial ended or was stopped	5
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	15-16
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	5-6; 13
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	6
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Não aplicável
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	6-7
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	6
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	8

Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	7-8
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	7-8
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	2
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	Apêndice suplementar do artigo
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	3

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.VIII. ANEXO 8 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: CREST
(2016)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Não refere
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1-2
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1-2
	2b	Specific objectives or hypotheses	2; 2 (artigo de 2010)
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2; 3 (artigo de 2010)
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Não aplicável
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	2-3; 3 (artigo de 2010)
	4b	Settings and locations where the data were collected	2-3; 3 (artigo de 2010)
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	3; 4 (artigo de 2010)
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	3-4; 5-6
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	3-4; 5-6
Sample size	7a	How sample size was determined	5 (artigo de 2010)
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Não aplicável

Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	3 (artigo de 2010)
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	4
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	4
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	4-6
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	4-6
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	4-6
	14b	Why the trial ended or was stopped	4-6
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	15
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	4-6
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	4-6
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	4-6
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	6
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	4-6

Discussion

Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	7-8
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	7-8
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	7-8

Other information

Registration	23	Registration number and name of trial registry	2
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	2; 9
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	3 (artigo de 2010)

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.IX. ANEXO 9 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: ACST-2
(2013)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Não refere
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	510
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	510-511
	2b	Specific objectives or hypotheses	510-511
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	511
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Não aplicável
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	511
	4b	Settings and locations where the data were collected	511-512
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	511-512
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	511-512
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Não aplicável
Sample size	7a	How sample size was determined	512-513
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Não aplicável
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	511
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	511

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	511
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	511
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Não aplicável
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	511-513
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	511-513
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	Não refere por serem ainda resultados preliminares
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	Protocolo
	14b	Why the trial ended or was stopped	Não aplicável – estudo ainda em curso
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	513
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	Não refere por serem ainda resultados preliminares
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	514 (apenas taxa de eventos de resultados preliminares)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	

Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Não aplicável por ainda serem resultados preliminares
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	514-515
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	514-515
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	514-515
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	510
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	510
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	515

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.X. ANEXO 10 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: ACT-1
(2016)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1011
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1011
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1012
	2b	Specific objectives or hypotheses	1012
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	1012
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Não aplicável
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	1012, suplemento e protocolo
	4b	Settings and locations where the data were collected	1013
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	1012-1014, protocolo
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	1013
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	1013
Sample size	7a	How sample size was determined	1013-1014
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	1013-1014
Randomisation:	8a	Method used to generate the random allocation sequence	1012

Sequence generation	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	1012
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	1012
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	1012
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Não aplicável
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	1013-1014
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	1013-1014
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	1014
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	1014
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	1014
	14b	Why the trial ended or was stopped	1013
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	1015
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	1014-1016
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	1014-1016
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	1014-1016
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	1014-1016
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	1014-1016
Discussion			

Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	1016-1020
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	1016-1020
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	1016-1020
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	1011
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	1011
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	1011-1012

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.XI. ANEXO 11 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT®: ICSS (2015)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	529
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	529
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	529
	2b	Specific objectives or hypotheses	529; 986 (artigo de 2010)
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	529-531; 986-987 (artigo de 2010)
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Não aplicável
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	986 (artigo de 2010)
	4b	Settings and locations where the data were collected	530-531; 987-988 (artigo de 2010)
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	530-531; 987 (artigo de 2010)
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	531-532; 987-988 (artigo de 2010)
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Não aplicável

Sample size	7a	How sample size was determined	986 (artigo de 2010)
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Não aplicável
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	987 (artigo de 2010)
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	987 (artigo de 2010)
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	532
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	532
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	530; 534
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	530; 534
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	530-531
	14b	Why the trial ended or was stopped	529-530
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	531
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	532-535
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	532-535
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	532-535

Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	532-535
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	532-535
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	535-536
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	535-536
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	535-536
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	529
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	529
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	532; 534

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

IX.XII. ANEXO 12 – ESCALA DE ANÁLISE DE ESTUDOS DE COORTE DA CONSORT[®]: SPACE-2
(2016)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	Não refere
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1
	2b	Specific objectives or hypotheses	1
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	2
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	2; protocolo
	4b	Settings and locations where the data were collected	2; protocolo
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	2; protocolo
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	2; protocolo
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	2
Sample size	7a	How sample size was determined	2-3
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Não aplicável
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	Protocolo
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Protocolo

Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Protocolo
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Protocolo
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Protocolo
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	Não aplicável
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	Protocolo
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Protocolo
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	2-3
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	2-3
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	Protocolo
	14b	Why the trial ended or was stopped	1
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	3
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	2-3
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	2-3
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Não aplicável
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Não aplicável
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	2-3
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	3-4

Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	3-4
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	3-4
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	1
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	1
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	Protocolo

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.