

## Implante de Stent Guiado por Ultrassom Intracoronariano Melhora Desfechos: Metanálise de Ensaios Randomizados

*Intracoronary Ultrasound-guided Stenting Improves Outcomes: a Meta-analysis of Randomized Trials*

Graciele Sbruzzi<sup>1</sup>, Alexandre Schaan de Quadros<sup>1</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>1</sup>, Aníbal Pereira Abelin<sup>1</sup>, Otávio Berwanger<sup>4</sup>, Rodrigo Della Múa Plentz<sup>1,2</sup>, Beatriz D'Agord Schaan<sup>1,3</sup>

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia<sup>1</sup>; Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre<sup>2</sup>; Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>3</sup>, Porto Alegre, RS; Instituto de Ensino e Pesquisa do HCor (Hospital do Coração)<sup>4</sup>, São Paulo, SP, Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O ultrassom intracoronariano (USIC) tem sido utilizado como método adjuntivo para otimização do implante de stents. Entretanto, o impacto desse método em alguns desfechos é controverso.

**Objetivo:** Revisar sistematicamente o impacto da adição do USIC à angiografia para otimização do implante de stents sobre os desfechos clínicos e angiográficos.

**Métodos:** Foi conduzida busca nas bases MEDLINE, Cochrane CENTRAL e EMBASE e referências de estudos publicados, de 1982 a 2010. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam USIC adicionado a angiografia coronariana (USIC) vs. angiografia isolada (ANGIO) como guia para implantação de stents. O seguimento mínimo foi de 6 meses e os desfechos analisados foram eventos cardiovasculares maiores (ECVM), revascularização do vaso alvo (RVA) e reestenose angiográfica. Dois revisores independentes extraíram os dados. O risco relativo e o intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados com efeitos randômicos. O GRADE foi usado para determinar a qualidade global da evidência para cada desfecho.

**Resultados:** Dos 3.631 artigos identificados, 8 ECRs totalizando 2.341 pacientes foram incluídos. Houve uma redução de 27% na reestenose angiográfica (IC95%: 3%-46%) e uma redução de 38% na RVA (IC95%: 17%-53%) em favor do USIC vs. ANGIO. Entretanto, ECVM não foram reduzidos pelo USIC (RR: 0,79; IC95%: 0,61-1,03). Os dados de ECVM representam somente 47% do tamanho ótimo da informação necessário para detectar um efeito plausível de tratamento.

**Conclusões:** Foi observado que o implante de stents guiado por USIC promove reduções significativas na RVA e reestenose angiográfica quando comparado a angiografia isolada, porém não reduz ECVM. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):35-44)

**Palavras-chave:** Ultrassonografia de intervenção, doença das coronárias, revisão.

### Abstract

**Background:** Intracoronary ultrasound (IVUS) has been used as an adjunctive method in order to optimize implantation of stents. However, the impact of this method in some outcomes is controversial.

**Objective:** To systematically review the impact of routine IVUS-guided coronary stent as compared to angiographic-guided, on clinical and angiographic outcomes.

**Methods:** A search of databases (MEDLINE, Cochrane CENTRAL, EMBASE) and references of published studies, from 1982 to 2010, was conducted. Randomized clinical trials (RCTs) that compared angiography plus IVUS-guided (IVUS) vs. angiography alone guided (ANGIO) coronary stent implantation were included. Minimum follow-up was 6 months and the outcomes assessed were major adverse cardiac events (MACE), target lesion revascularization (TLR) and angiographic restenosis. Two reviewers independently extracted the data. Summary risk ratio and 95% confidence intervals (CI) were calculated with random-effects models. The GRADE approach was used to determine the overall quality of evidence for each outcome.

**Results:** Out of 3,631 articles identified, 8 RCTs evaluating a total of 2,341 patients were included. There was a 27% reduction in angiographic restenosis (95%CI: 3%-46%) and a 38% reduction in TLR (95%CI: 17%-53%) in favor of IVUS vs. ANGIO. However, MACE were not reduced by IVUS (RR: 0.79; 95%CI: 0.61-1.03). The MACE data represent only 47% of the optimal information size required to reliably detect a plausible treatment effect.

**Conclusions:** We observed that IVUS-guided coronary stenting provides significant reductions in TLR and angiographic restenosis compared to angiographically-guided stenting, but it does not reduce MACE. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):35-44)

**Keywords:** Ultrasound, interventional, coronary disease, review.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Beatriz D'Agord Schaan •

Av Princesa Isabel, 370, 3º andar, Bairro Santana - CEP: 99620-000 - Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: beatrizschaan@gmail.com

Artigo recebido em 06/04/11; revisado recebido em 25/05/11; aceito em 14/06/11.

## Introdução

O implante de *stent* coronariano representa o principal método de revascularização percutânea na prática atual, pois reduz reestenose e eventos cardiovasculares maiores (ECVM)<sup>1</sup> quando comparado à angioplastia com balão. Para avaliar a adequação da implantação do *stent* durante o procedimento, pode-se usar a angiografia coronariana quantitativa e o ultrassom intracoronariano (USIC). Em comparação com o procedimento guiado por ultrassom intracoronariano, o primeiro método é mais barato, mais fácil de executar e disponível em todos os centros. Por outro lado, o USIC pode fornecer informações diagnósticas adicionais importantes não avaliadas pela angiografia.

Após a intervenção coronariana percutânea, as taxas de reestenose são fortemente influenciadas por um pequeno diâmetro luminal e a área seccional transversal reduzida da artéria tratada. A estrutura conceitual para a hipótese de que a intervenção coronariana percutânea guiada pelo USIC resultaria em melhores resultados angiográficos e clínicos de longo prazo, quando comparados à estratégia padrão (procedimentos guiados apenas por angiografia), se baseia na observação de que o exame de USIC após o implante de *stent* permite uma pós-dilatação agressiva segura e controlada com grandes diâmetros finais<sup>2,3</sup>. Colombo e cols.<sup>4</sup> estiveram entre os primeiros a mostrar que o implante de *stent* coronariano guiado por USIC é seguro, viável e proporciona uma melhor justaposição da prótese à parede vascular do que o resultado obtido no procedimento sem USIC. Em seu trabalho seminal, o USIC utilizado para guiar a implantação do *stent* coronariano esteve associado com maior diâmetro luminal final e menor estenose residual em comparação com a não utilização do USIC durante o procedimento, com uma redução significativa das taxas de trombose. Estudos subsequentes apresentaram resultados semelhantes<sup>5,6</sup> e também indicaram os efeitos benéficos do USIC nos casos de MACE<sup>6,7</sup>. No entanto, outros autores não mostraram grandes benefícios clínicos do USIC como guia na implantação de *stents*<sup>8,9</sup>.

Na última década, uma série de estudos observacionais e randomizados tem investigado o benefício do *stent* guiado por USIC em resultados de longo prazo, mas esses estudos possuem pequenos tamanhos de amostra e resultados conflitantes. Neste estudo avaliamos o impacto da implantação rotineira de *stent* coronariano guiado por USIC nos resultados clínicos e angiográficos de longo prazo por meio de uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados.

## Métodos

### Critérios de elegibilidade

Foram incluídos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que compararam o implante de *stent* coronariano guiado por angiografia mais USIC versus implante de *stent* coronariano guiado apenas por angiografia (doravante designado ANGIO) em pacientes com lesão coronariana sintomática ou isquemia silenciosa, tendo avaliado os seguintes resultados: ECVM, revascularização e/ou reestenose angiográfica. Ensaios com acompanhamento inferior a seis meses foram excluídos. Em casos de ensaios com várias publicações (ou subestudos), o estudo foi incluído apenas uma vez.

### Estratégia de busca e seleção dos estudos

Procuramos de forma independente e duplicada, entre o período de 1982 e março de 2010, as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (acessada pelo PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane CENTRAL) e EMBASE. Além disso, buscamos as referências de estudos publicados. A busca foi realizada em março de 2010 e foi composta pelos seguintes termos: “ultra-som intravascular”, “ultra-som intracoronário”, “USIC”, “doença arterial coronária”, associada a uma estratégia de alta sensibilidade para a busca de ensaios clínicos randomizados<sup>10</sup>. As buscas foram limitadas a artigos em inglês, espanhol e português. As estratégias detalhadas utilizadas podem ser disponibilizadas mediante solicitação.

### Extração de dados

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados independentemente por dois investigadores (G.S. e A.P.A.), de forma duplicada. Todos os resumos que não forneceram informações suficientes a respeito dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para avaliação do artigo completo. Na segunda fase, os mesmos revisores, de maneira independente, avaliaram os artigos na íntegra e fizeram a sua seleção de acordo com os critérios de elegibilidade. Desacordos entre os revisores foram resolvidos por consenso, e, em casos de persistência do desacordo, a avaliação era feita por um terceiro revisor (A.S.Q.). Para evitar possíveis duplas contagens de pacientes incluídos em mais de um relatório dos mesmos autores/grupos de trabalho, foram avaliados os períodos de recrutamento de pacientes e áreas de recrutamento, e os autores foram contatados para esclarecimentos. Caso não fossem encontrados no relatório publicado os dados necessários, o respectivo autor era contatado para fornecer os dados faltantes.

Dois revisores (G.S. e R.A.R.) conduziram, de forma independente, a extração dos dados no que diz respeito às características metodológicas dos estudos, intervenções e resultados por meio de formulários padronizados; os desacordos foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor (A.S.Q.). O desfecho primário coletado foi ECVM, que foi definido como morte, infarto do miocárdio ou procedimento de revascularização [conforme estabelecido pelos autores, incluindo Intervenção Coronariana Percutânea (nova ICP), Cirurgia de Revascularização Miocárdica cirúrgica (CRM), Revascularização do Vaso Alvo (RVA) ou revascularização da lesão alvo (RLA)]. (Tabela 1). Além disso, a reestenose angiográfica (definida como estenose de diâmetro >50% em seis meses), bem como todos os componentes de ECVM acima descritos também foram analisados individualmente como desfechos secundários.

### Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade dos estudos incluiu a adequada geração da sequência de randomização, sigilo da alocação, cegamento dos avaliadores dos desfechos, o uso da análise por intenção de tratar e descrição das perdas e exclusões. Estudos sem uma descrição clara de uma geração de sequência adequada foram considerados como não tendo atendido a esses critérios. Considerou-se que a falta de descrição de como a lista de alocação foi ocultada (o que pode incluir termos como “central”, “baseado na web” ou “randomização por

telefone”, ou uma afirmação clara de que a lista de alocação foi ocultada) caracterizava ausência de ocultação de alocação. O uso da análise por intenção de tratar foi considerado como: confirmação sobre a avaliação de estudo de que o número de participantes randomizados e analisados eram idênticos, exceto para os pacientes que perderam o seguimento ou que retiraram seu consentimento para participação no estudo. Considerou-se que estudos sem essa característica não haviam atendido esse critério. A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente por dois revisores (G.S. e R.A.R.).

### Análise de dados

Os índices de risco relativo (RR) e intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculados com modelos de efeito aleatório (Mantel-Haenszel) de acordo com o número de eventos relatados na análise de intenção de tratar dos estudos originais ou subestudos. Para o resultado de reestenose angiográfica, foi utilizada a análise de caso disponível<sup>11</sup>. Para esse resultado, a análise de sensibilidade foi realizada considerando a análise de intenção de tratar. A heterogeneidade estatística dos efeitos de tratamento entre os estudos foi avaliada pelo teste Q de Cochran e teste de inconsistência I<sup>2</sup>, em que se considerou que valores acima de 25% e 50% indicavam heterogeneidade moderada e alta, respectivamente<sup>12</sup>. Todas as análises foram realizadas utilizando o Review Manager versão 5.0 (Colaboração Cochrane)<sup>13</sup>.

As análises de sensibilidade foram realizadas considerando as características metodológicas dos estudos (análise de intenção de tratar, geração adequada da sequência de randomização, sigilo da alocação e cegamento dos avaliadores dos desfechos).

Os autores tinham pleno acesso aos dados e assumiram total responsabilidade por sua integridade. Todos os autores deram sua aprovação para a apresentação do manuscrito final.

### Resumo dos resultados

Apresentamos a qualidade geral das evidências usando a abordagem GRADE conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Para cada resultado específico, a qualidade das evidências baseou-se em cinco fatores: (1) limitações do desenho do estudo; (2) consistência dos resultados; (3) objetividade; (4) precisão e (5) potencial de viés de publicação. A qualidade foi reduzida em um nível para cada um dos fatores não atendidos. A abordagem GRADE resultou em quatro níveis de qualidade da evidência: alta, moderada, baixa e muito baixa<sup>14</sup>. O software GRADE Profiler (versão 3.2) foi utilizado<sup>15</sup>.

### Confiabilidade e conclusividade dos dados

O tamanho ótimo da informação das evidências avaliadas sobre o implante de *stent* por USIC versus ANGIO baseou-se no resultado composto de ECV<sup>16,17</sup>. O tamanho de amostra necessário para uma metanálise confiável e conclusiva seria o tamanho necessário para um ECR único e ideal, então calculamos o tamanho de amostra ideal para a nossa metanálise. Utilizamos o tamanho ótimo da informação como uma maneira de determinar se as evidências em nossa metanálise eram confiáveis e conclusivas.

## Resultados

### Descrição dos estudos

De 3.631 citações potencialmente relevantes recuperadas de bancos de dados eletrônicos e pesquisas de listas de referência, oito RCT<sup>5-9,18-20</sup> preencheram os critérios de inclusão. A figura 1 mostra o fluxograma de estudos nesta revisão. Os estudos incluídos tinham um total de 2.397 pacientes (1.182 no grupo de implante de *stent* guiado por USIC). A tabela 1 resume as características desses estudos.

### Risco de viés

Dos estudos incluídos, 37% apresentaram geração de sequência de randomização adequada, 62% relataram ocultação de alocação, 62% haviam cegado o avaliador dos desfechos, 87% descreveram perdas de seguimento e exclusões, e 100% utilizaram o princípio da análise de intenção de tratar para as análises estatísticas (Tabela 2).

### Efeitos das intervenções

#### Desfecho primário: eventos cardiovasculares maiores

Sete artigos<sup>5-9,18,19</sup> (n = 2,186) avaliaram ECV<sup>18</sup> (Figura 2). O implante de *stent* guiado por USIC esteve associado a uma redução não significativa de 21% de ECV<sup>18</sup> em comparação com o implante de *stent* guiado pela ANGIO (RR: 0,79; IC 95%: 0,61-1,03; I<sup>2</sup>: 44%). Com base na abordagem GRADE, a qualidade das evidências para este resultado foi considerada baixa, principalmente por causa da imprecisão e inconsistência dos resultados (Tabela 3).

Analisando-se os resultados de forma individual, observamos que o implante de *stent* guiado por USIC estava associado a um aumento não significativo de 35% na mortalidade por todas as causas<sup>5-9,18-20</sup> (RR: 1,35; IC 95%: 0,73-2,48; I<sup>2</sup>: 0%) e uma redução não significativa de 39% no infarto do miocárdio<sup>5-9,18,19</sup> (RR: 0,61; IC 95%: 0,29-1,26; I<sup>2</sup>: 37%) em comparação com o implante de *stent* guiado por ANGIO (fig. 2). Com base na abordagem GRADE, a qualidade geral das evidências apresentou-se moderada para mortalidade por todas as causas (com base na imprecisão dos resultados) e baixa para infarto do miocárdio (com base na imprecisão e na inconsistência dos resultados) (Tabela 3).

### Desfechos secundários

#### Reestenose angiográfica

A figura 3 mostra uma comparação entre o implante de *stent* guiado por USIC versus ANGIO em relação a reestenose angiográfica<sup>5-8,18,20</sup>. A estratégia guiada por USIC determinou uma redução de 27% na reestenose angiográfica (RR: 0,73; IC 95%: 0,54-0,97; I<sup>2</sup>: 51%). O número de pacientes necessários para tratar (NNT) para evitar uma reestenose angiográfica foi 11. De acordo com a abordagem GRADE, a qualidade das evidências para esse resultado apresentou-se moderada com base na inconsistência dos resultados obtidos nessa análise (Tabela 3).

**Revascularização de lesão alvo e revascularização de vaso alvo**

Cinco ECR<sup>5,6,9,18,19</sup> avaliaram RLA e dois artigos<sup>5,7</sup> avaliaram RVA (Figura 4). Houve uma redução de 38% nos casos de RLA (RR: 0,62; IC 95%: 0,47-0,83; I<sup>2</sup>: 0%) em pacientes submetidos a implante de *stent* guiado por USIC versus ANGIO. O NNT para prevenir uma RLA foi 20. Com base na abordagem GRADE, a evidência para RLA foi de alta qualidade (Tabela 3). Além disso, houve uma redução não significativa de 42% nos casos de RVA (RR: 0,58; IC 95%: 0,30-1,12; I<sup>2</sup>: 0%) em favor do USIC. De acordo com a abordagem GRADE, havia evidências de qualidade moderada para esse resultado com base na imprecisão dos resultados (Tabela 3).

**Novos procedimentos de intervenção coronariana percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica**

Dois artigos<sup>7,8</sup> avaliaram nova ICP e três avaliaram a cirurgia de revascularização miocárdica<sup>7,9</sup>. O implante de *stent* guiado por USIC determinou uma redução não significativa de 43% nos casos de nova ICP (RR: 0,57; IC 95%: 0,16-2,01; I<sup>2</sup>: 84%) e uma redução não significativa de 4% nos casos de cirurgia de revascularização miocárdica (RR: 0,96; IC 95%: 0,52-1,77; I<sup>2</sup>: 0%) em comparação com o implante de *stent* guiado por ANGIO. Com base na abordagem GRADE, nova ICP e cirurgia de revascularização miocárdica apresentaram evidências de qualidade muito baixa e moderada, respectivamente (Tabela 3).

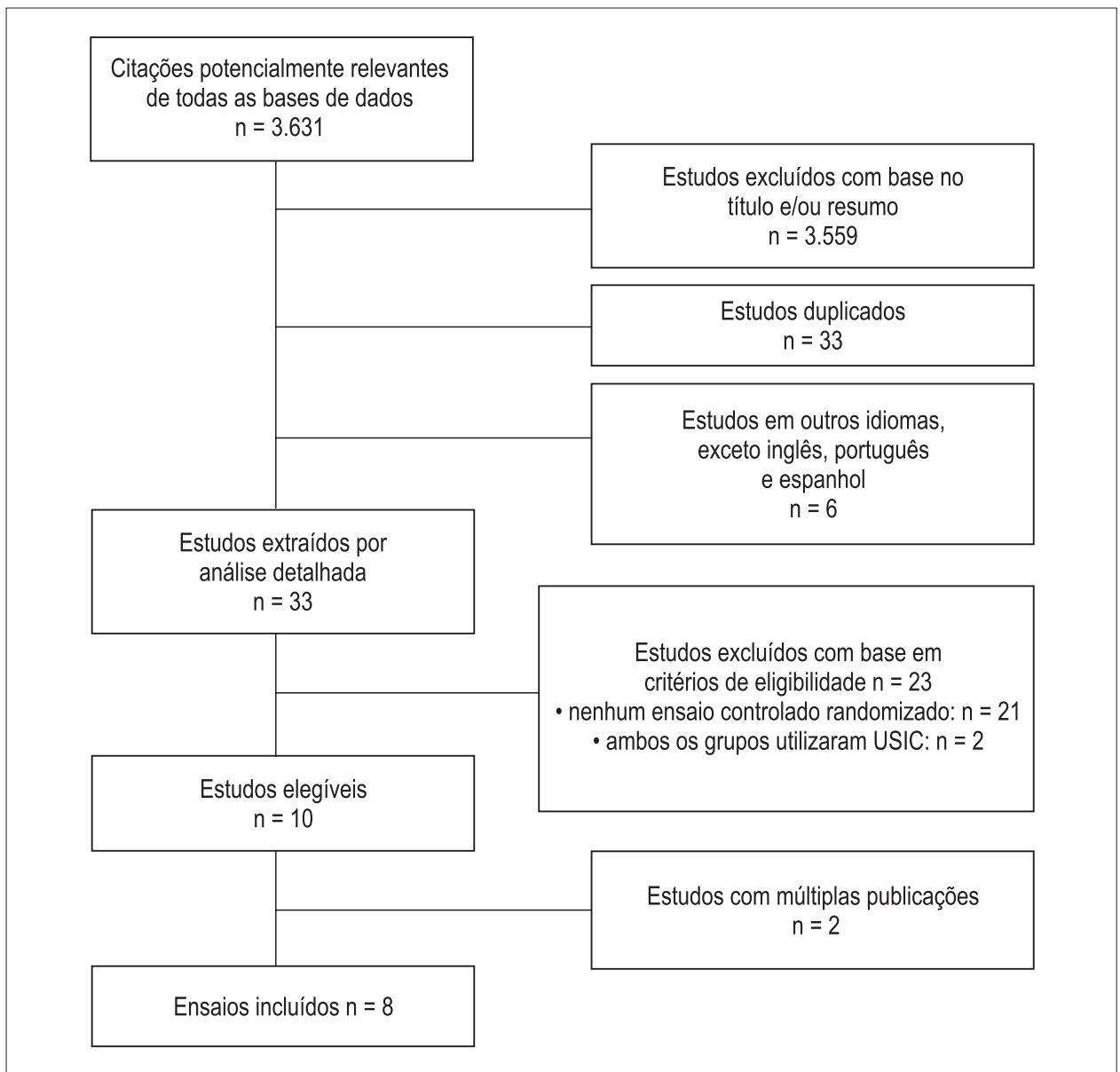


Fig. 1 – Fluxograma dos estudos incluídos.

### Confiabilidade e conclusividade dos dados

Para determinar o tamanho ótimo da informação, assumimos uma taxa de eventos nos controles de 20% (a taxa de evento nos controles em nossa metanálise para ECVM) e uma redução do risco relativo em 20%, com poder de 90% e  $\alpha$  bilateral de 0,01. Esse cálculo indica que o tamanho ótimo da informação necessário para detectar com segurança um efeito de tratamento plausível para esse resultado é de no mínimo 4.655 pacientes.

### Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade foram realizadas para os desfechos, ECVM e reestenose angiográfica.

Para ECVM, não foi realizada análise de sensibilidade considerando-se a análise de intenção de tratar, devido

ao fato de que todos os estudos incluídos nessa metanálise incluíram essa característica metodológica. Sobre sigilo da alocação, os estudos de Frey e cols.<sup>18</sup> e Oemrawsingh e cols.<sup>6</sup> foram removidos da metanálise pois não atendiam ao critério, embora o resultado da análise permaneceu inalterado (RR: 0,85, IC 95%: 0,64 -1,13; I<sup>2</sup>: 35%). Também observamos o mesmo padrão em relação à descrição adequada da sequência de randomização, quando, após a retirada dos estudos<sup>5,6,8,19</sup> que não atendiam a essa característica, não houve alteração no resultado da análise (RR: 0,83, IC 95%: 0,63-1,09, I<sup>2</sup>: 36%). Além disso, considerando o cegamento dos avaliadores dos desfechos, dois artigos<sup>7,19</sup> foram retirados da metanálise e não houve diferença no resultado (RR: 0,81, IC 95%: 0,59-1,11; I<sup>2</sup>: 52%). Com a retirada do estudo que utilizou *stents* farmacológicos<sup>19</sup> da análise,

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Estudo, ano	Pacientes (n) USIC/Angio	População	Stent	Duração do seguimento	Definição de ECVM	Resultados clínicos relacionados
Schiele et al., 1998 <sup>20</sup>	79/76	DAC, doença em um vaso único ou multiarterial nativo, ACTP seguida de implante de stent.	Palmaz-Schatz, AVE, NIR, Freedom.	6 meses	Não avaliada	RA, óbito
Frey et al., 2000 <sup>18</sup>	121/148	ACTP eletiva ou urgente ou implante de stent em vasos de 2,2 a 4,6 mm.	Palmaz-Schatz.	6 meses, angiografia, 24 meses, seguimento clínico.	Óbito, IM, nova ACTP, CABG.	MACE, óbito, IM, RLA, RA.
Mudra et al., 2001 <sup>8</sup>	273/275	Angina ou isquemia: comprimento da lesão $\leq$ 25 mm, diâmetro $\geq$ 2.5 mm.	JJIS, Power Grip, Crown or NIR.	6-meses	Óbito, IM, CABG, nova ACTP.	MACE, óbito, IM, CABG, nova ACTP, RA.
Gaster et al., 2003 <sup>7</sup>	54/54	Angina pectoris estável com novas lesões para ACTP.	Não relatado	6 meses de angiografia, 30 meses de seguimento clínico	Óbito, IM, ou procedimentos de revascularização.	MACE, óbito, IM, CABG, nova ACTP, RLA, RA.
Oemrawsingh et al., 2003 <sup>6</sup>	73/71	ACTP eletiva, lesão >20 mm, vaso $\geq$ 3 mm.	AVE GFX-XL	6-month	Óbito, IM, RLA.	MACE, óbito, IM, RLA, RA.
Gil et al., 2007 <sup>5</sup>	83/80	Angina pectoris estável, doença em 1 ou 2 vasos, diâmetro > 2.75 mm, lesão < 25 mm.	Não relatado	6 meses	Óbito, IM e repetição de revascularização de artéria coronária.	MACE, óbito, IM, RLA, RVA, RA.
Russo et al., 2009 <sup>9</sup>	369/375	implante de stent coronariano eletivo, diâmetro $\geq$ 2.5 mm.	Palmaz-Schatz, NIR, Crown, AVE, MultiLink.	12 meses	Óbito, IM, RLA.	MACE, óbito, IM, RLA, CABG.
Jakabcin et al., 2010 <sup>19</sup>	105/105	Não-restritivo, Vaso <2.5 mm, comprimento >20 mm.	Stents farmacológicos	18 meses	Óbito, IM, RLA	MACE, óbito, IM, RLA.

USIC - ultra-som intracoronário; Angio - implante de stent guiado por angiografia; ACTP - angioplastia coronária transluminal percutânea; ECVM - eventos cardiovasculares maiores; IM - infarto do miocárdio; RA - reestenose angiográfica; RLA - revascularização de lesão alvo; RVA - Revascularização de vaso alvo; CABG - cirurgia de revascularização miocárdica.



nenhuma mudança foi observada nos resultados (RR: 0,76, IC 95%: 0,57-1,03; I<sup>2</sup>: 53%).

O resultado de reestenose angiográfica foi apresentado utilizando-se a análise de caso disponível. Portanto, foi realizada análise de sensibilidade utilizando a análise de intenção de tratar por meio da imputação de dados<sup>11</sup>. Para esse resultado, a não utilização da análise de intenção de tratar por parte dos autores não influenciou o resultado da metanálise (RR: 0,80, IC 95%: 0,64-0,98; I<sup>2</sup>: 45%).

## Discussão

No presente artigo, realizamos uma revisão sistemática com metanálise para avaliar o impacto do implante de *stents* coronarianos guiados por USIC em resultados de longo prazo. Nossos resultados demonstraram uma redução significativa de 38% nos casos de RLA e 27% na reestenose angiográfica com essa estratégia, mas nenhuma diferença estatisticamente significativa no total de casos de ECVM, óbito ou infarto do miocárdio.

**Tabela 2 - Risco de viés de estudos incluídos**

Estudo, ano	Geração de sequência adequada	Sigilo da alocação	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	Descrição de perdas e exclusões	Análise de intenção de tratar
Schiele et al., 1998 <sup>20</sup>	Não	Não	Não claro	Sim	Sim
Frey et al., 2000 <sup>18</sup>	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Mudra et al., 2001 <sup>8</sup>	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Gaster et al., 2003 <sup>7</sup>	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Oemrawsingh et al., 2003 <sup>6</sup>	Não	Não	Sim	Sim	Sim
Gil et al., 2007 <sup>5</sup>	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Russo et al., 2009 <sup>9</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Jakabcin et al., 2010 <sup>19</sup>	Não	Sim	Não	Não	Sim

**Tabela 3 – Qualidade das evidências utilizando a abordagem GRADE**

Medida do resultado	N de estudos	Limitações	Inconsistência	Falta de objetividade	Imprecisão	Risco relativo	Qualidade das evidências
ECVM	7	Limitações não graves	Grave*	Falta de objetividade não grave	grave†	0,79 (0,61 a 1,03)	Baixa
Óbito	8	Limitações não graves	Inconsistência não grave	Falta de objetividade não grave	grave‡	1,35 (0,73 a 2,48)	Moderada
Infarto do miocárdio	7	Limitações não graves	Grave*	Falta de objetividade não grave	grave‡	0,61 (0,29 a 1,26)	Baixa
Reestenose angiográfica	6	Limitações não graves	grave‡	Falta de objetividade não grave	Imprecisão não grave	0,73 (0,54 a 0,97)	Moderada
Revascularização de lesão alvo	5	Limitações não graves	Inconsistência não grave	Falta de objetividade não grave	Imprecisão não grave	0,62 (0,47 a 0,83)	Alta
Revascularização de vaso alvo	2	Limitações não graves	Inconsistência não grave	Falta de objetividade não grave	grave‡	0,58 (0,3 a 1,12)	Moderada
Re-ICP	2	Limitações não graves	muito grave‡	Falta de objetividade não grave	grave‡	0,57 (0,16 a 2,01)	Muito baixa
Cirurgia de revascularização miocárdica	3	Limitações não graves	Inconsistência não grave	Falta de objetividade não grave	grave‡	0,96 (0,52 a 1,77)	Moderada

\* heterogeneidade estatística moderada; † intervalo de confiança grande; ‡ heterogeneidade estatística alta; Re-ICP – nova intervenção coronariana percutânea; ECVM – eventos cardiovasculares maiores; CABG – cirurgia de revascularização miocárdica.

## Artigo Original

Na prática da cardiologia intervencionista atual, a penetração do USIC apresentou-se bastante heterogênea, de acordo com a experiência e preferência de cada centro e cada cirurgião. As mais recentes Diretrizes para Intervenção Coronariana Percutânea atribuem a recomendação classe IIa nível de evidência B para o implante de *stent* coronariano guiado por USIC<sup>21</sup>. Nossos resultados podem servir para fortalecer essa recomendação, tendo em vista que reestenoses angiográficas e clínicas foram significativamente reduzidas com o emprego de USIC.

O custo dessa tecnologia, contudo, também deve ser levado em conta. Considerando o NNT para evitar uma RLA (20) e o

custo adicional para incluir o USIC em um procedimento de ICP (em torno de R\$ 2 mil), seriam necessários R\$ 40 mil para evitar uma RLA.

Também é importante considerar se o USIC deve ser feito em todos os pacientes, ou apenas naqueles com alto risco de reestenose. A nossa análise não fornece nenhuma informação sobre a existência de subgrupos com maiores benefícios, porém sugere que pacientes com maior complexidade podem se beneficiar mais. A relação custo-benefício das intervenções destinadas a reduzir a repetição das revascularizações também é favorável naqueles com elevados riscos basais de reestenose<sup>22</sup>.

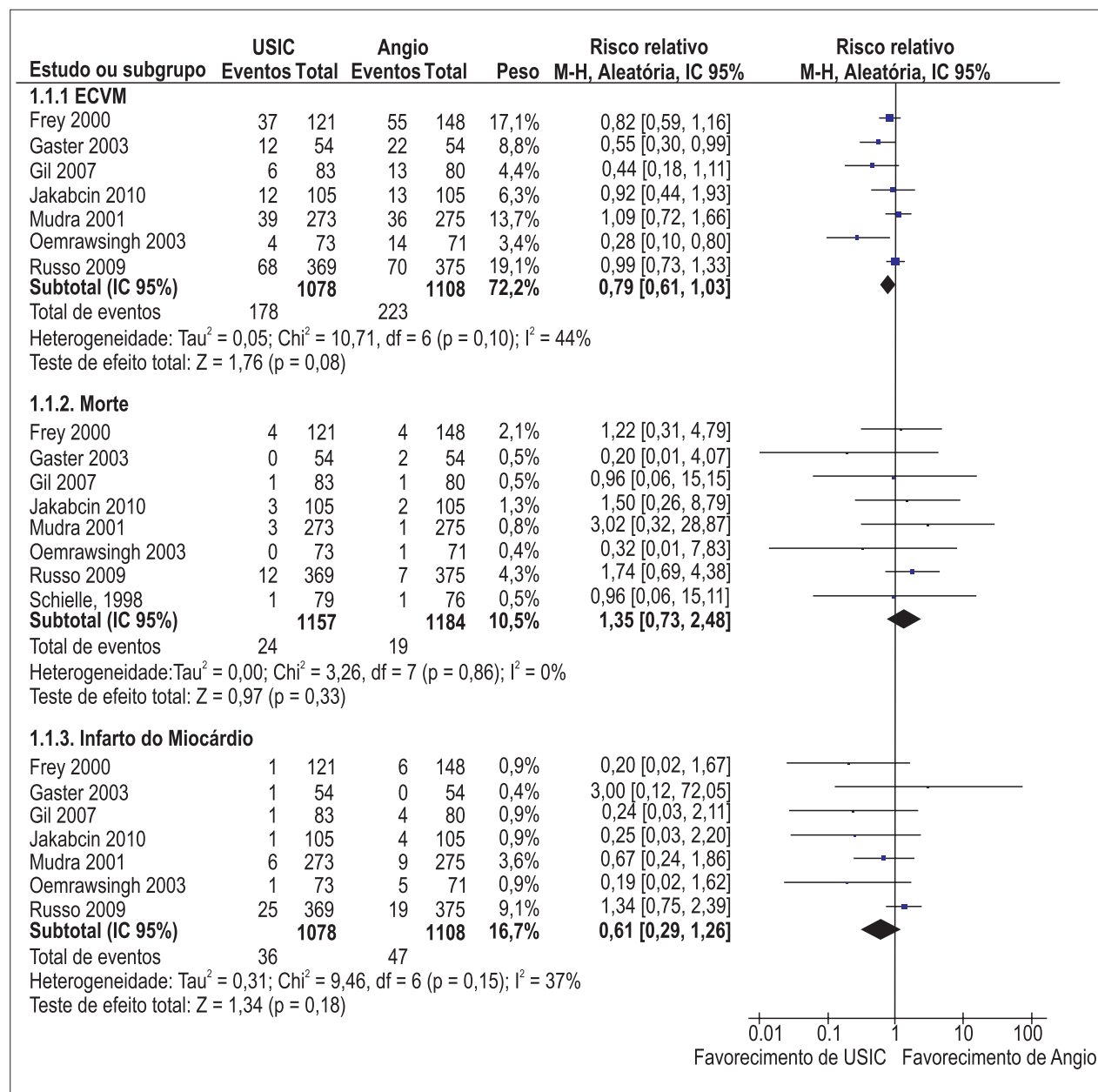


Fig. 2 – Eventos cardiovascular maiores (ECVM) para implante de *stent* guiado por USIC versus implante de *stent* guiado por angiografia; USIC – ultrassom intracoronariano; ANGIO – implante de *stent* guiado por angiografia; IC - intervalo de confiança.

Atualmente, os *stents* farmacológicos são recomendados para a redução da reestenoses/reoclusão, contanto que não haja contraindicação para terapias antiplaquetárias duplas prolongadas<sup>23-26</sup>. Nosso estudo não abordou a questão sobre se o implante rotineiro de *stent* guiado por USIC é melhor do que a angiografia isolada quando um *stent* farmacológico é implantado<sup>19</sup>. Embora alguns dos preditores de reestenose após a implantação de *stents* farmacológicos ou *stents* de metal simples sejam similares<sup>27,28</sup>, a extrapolação dos dados de uma população para outra pode não ser apropriada. Contudo, deve-se considerar nos nossos resultados que nem todos os pacientes, na prática diária, serão bons candidatos para receber um *stent* farmacológico. Pacientes com contraindicações ou baixa adesão

à terapia antiplaquetária dupla de longo prazo, cirurgia não cardíaca planejada e comorbidades associadas com risco elevado de hemorragia representam algumas dessas situações<sup>24,29-32</sup>.

As análises de sensibilidade realizadas não alteraram os resultados globais da metanálise. Frey e cols.<sup>18</sup> realizaram um estudo clínico randomizado com implante de *stent* provisório guiado por USIC *versus* tratamento convencional, mas nem todos os pacientes receberam o implante de *stent*. Decidimos incluir esse ensaio nessa metanálise, e a análise de sensibilidade que promoveu a retirada desse estudo não alterou os resultados para ECVM, mortalidade, infarto do miocárdio, reestenose angiográfica e RLA. O estudo realizado por Jakabcin e cols.<sup>19</sup> adotou implante de rotina de *stent* farmacológico por protocolo.

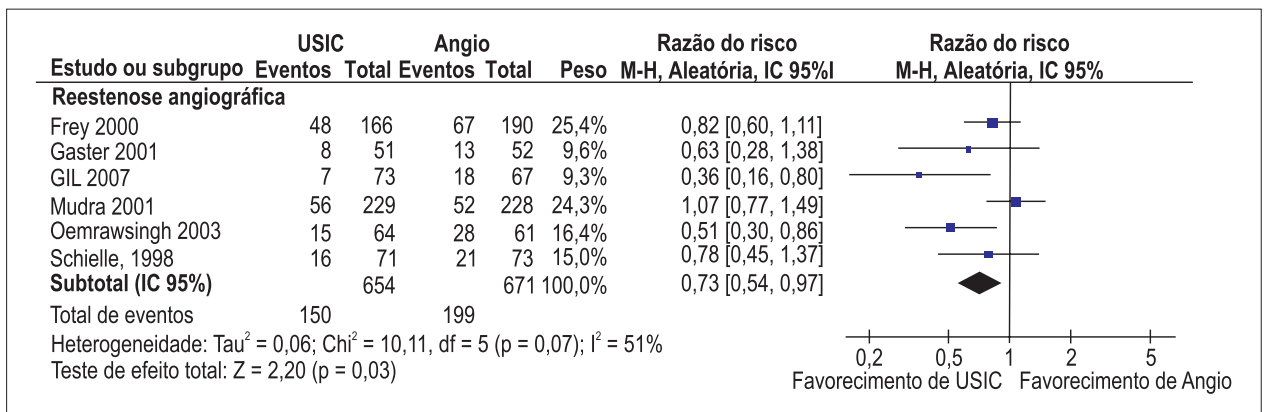


Fig. 3 – Reestenose angiográfica para implante de *stent* guiado por USIC *versus* implante de *stent* guiado por angiografia; USIC - ultrassom intracoronário; ANGIO – implante de *stent* guiado por angiografia; IC - intervalo de confiança.

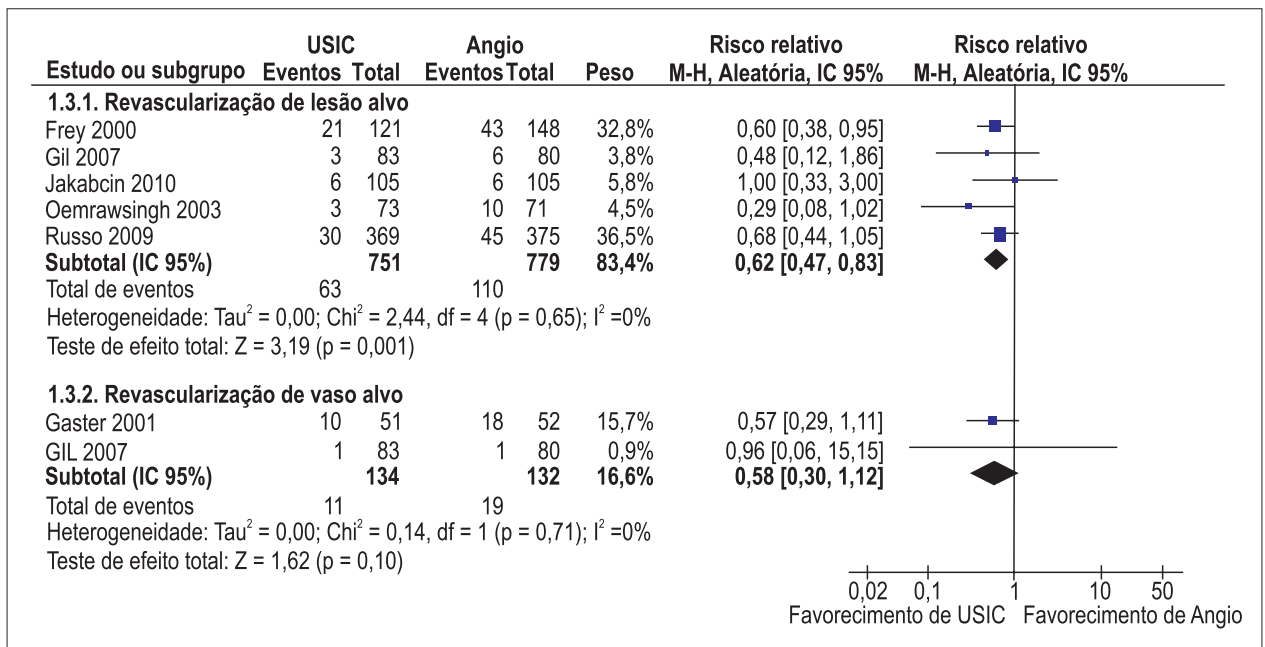


Fig. 4 – Revascularização de lesão alvo e revascularização de vaso alvo para implante de *stent* guiado por USIC *versus* implante de *stent* guiado por angiografia. USIC – ultrassom intracoronário; ANGIO – implante de *stent* guiado por angiografia; IC – intervalo de confiança.



Sendo assim, também decidimos incluir os dados desse ensaio. Na análise de sensibilidade onde esse estudo foi removido, os resultados não se alteraram.

Nosso estudo apresenta diversos pontos fortes do ponto de vista metodológico, a saber: 1. Questão de pesquisa focada; 2. Pesquisa bibliográfica abrangente e sistemática; e 3. A colaboração de uma equipe multidisciplinar de cardiologistas intervencionistas, pesquisadores da área da saúde e metodologistas, que utilizaram critérios de elegibilidade explícitos e reproduzíveis e duplicaram decisões de elegibilidade altamente independentes e reproduzíveis, além de extrações de dados. A metanálise foi utilizada para expressar quantitativamente os resultados obtidos e avaliar a qualidade das evidências para cada resultado analisado. Outro ponto forte importante deste trabalho é que calculamos o tamanho da amostra (tamanho ótimo da informação) necessário para a nossa metanálise de forma a determinar se as evidências apresentadas em nossa metanálise eram confiáveis e conclusivas.

Casella e cols.<sup>33</sup> também conduziram uma metanálise nesse campo, que foi publicada há alguns anos atrás. O trabalho consistia apenas de cinco ECR (n = 1.883), ao passo que a presente revisão consistiu de três ECR adicionais, totalizando oito ensaios clínicos (n = 2.341). Considerando apenas a análise dos ECRs da primeira revisão<sup>33</sup>, o implante de *stent* guiado por USIC não reduziu os casos de ECVm (OR: 0,82, IC 95%: 0,64-1,04), óbitos (OR: 1,27, IC 95%: 0,47-3,42) ou infarto do miocárdio (OR: 0,96, IC 95%: 0,59-1,56), semelhante aos resultados do presente estudo. No entanto, nós observamos taxas menores de reestenose com implante de *stent* guiado por USIC em comparação ao implante de *stent* guiado por angiografia, o que não foi reportado por Casella e cols.<sup>33</sup> (OR: 0,81, IC 95%: 0,62-1,06). Deve-se ressaltar que a nossa revisão sistemática incluiu apenas ECR e apresentou maior número de estudos em comparação com o estudo de Casella e cols.<sup>33</sup>, o que deve ter contribuído para uma melhor estimativa dos dados encontrados pelo nosso grupo.

Parise e cols.<sup>34</sup> também realizaram uma revisão sistemática desse tópico recentemente. Em seu artigo, os resultados relacionados a reestenose foram semelhantes, porém os autores também encontraram um benefício do USIC na redução dos casos de ECVm (OR 0,72, IC 95% 0,52-0,99), o que não foi apresentado na nossa análise. A principal diferença entre essas duas metanálises é a omissão dos dados de casos de ECVm no ensaio RESIST em nossos cálculos<sup>20</sup>, o que, em sua publicação, não apresentou a definição de ECVm. De fato, uma publicação secundária do estudo sugere que os números usados por Parise e cols.<sup>34</sup> em seu artigo incluíram apenas revascularização e

óbito, o que não cabe na nossa definição (e na definição de outros ensaios) de ECVm, que incluía infarto do miocárdio<sup>35</sup>. Ademais, a nossa análise baseada na abordagem GRADE sugere evidências de baixa qualidade para esse resultado, e o nosso cálculo do tamanho ótimo da informação mostra que a questão sobre o benefício do USIC em relação a ECVm está longe de ser respondida de forma adequada.

Algumas limitações presentes no nosso estudo merecem ser destacadas. Primeiramente, a maioria dos estudos incluídos na nossa revisão sistemática podem não representar a prática de ICP atual, tendo em vista que os *stents* utilizados nos ensaios não são os *stents* empregados atualmente. Técnicas de ICP mudaram consideravelmente, os cardiologistas intervencionistas possuem mais experiência hoje do que antes, a terapia antiplaquetária é mais agressiva e a complexidade dos casos aumentou<sup>25</sup>. Além disso, a dimensão da amostra não foi a ideal, tendo em vista que o total de dados disponíveis sobre ECVm representa apenas 47% do tamanho ótimo da informação necessário para detectar, com confiabilidade, um efeito de tratamento plausível. No entanto, com mais estudos e com um número maior de pacientes, o implante de *stent* guiado por USIC pode reduzir significativamente os casos de ECVm, tendo em vista que o valor de p para esta análise foi 0,08.

## Conclusões

Esta revisão sistemática e metanálise demonstra que o implante de *stent* guiado por USIC reduz a reestenose angiográfica e RLA em comparação com o implante de *stent* guiado por angiografia, porém não reduz os casos de ECVm. Esses dados podem fornecer um suporte maior ao uso de USIC, mas a realização de ECRs de maior escala e de alta qualidade é necessária a fim de elucidar o possível benefício do USIC em relação aos desfechos duros.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq e CAPES.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Hannan EL, Raczy MJ, Arani DT, McCallister BD, Walford G, Ryan TJ. A comparison of short- and long-term outcomes for balloon angioplasty and coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):395-403.
2. Mudra H, Klaus V, Blasini R, Kroetz M, Rieber J, Regar E, et al. Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation*. 1994;90(3):1252-61.
3. Serruys PW, van Der Giessen W, Garcia E, Macaya C, Colombo A, Rutsch W, et al. Clinical and Angiographic Results with the Multi-Link Stent Implanted under Intravascular Ultrasound Guidance (West-2 Study). *J Invasive Cardiol*. 1998;10(Suppl B):20B-7B.
4. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91(6):1676-88.

5. Gil RJ, Pawlowski T, Dudek D, Horszczaruk G, Zmudka K, Lesiak M, et al. Comparison of angiographically guided direct stenting technique with direct stenting and optimal balloon angioplasty guided with intravascular ultrasound. The multicenter, randomized trial results. *Am Heart J*. 2007;154(4):669-75.
6. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schlij MJ, Zwiderman AH, Jukema JW, van der Wall EE. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation*. 2003;107(1):62-7.
7. Gaster AL, Slothuus Skjoldborg U, Larsen J, Korsholm L, von Birgelen C, Jensen S, et al. Continued improvement of clinical outcome and cost effectiveness following intravascular ultrasound guided PCI: insights from a prospective, randomised study. *Heart*. 2003;89(9):1043-9.
8. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation*. 2001;104(12):1343-9.
9. Russo RJ, Silva PD, Teirstein PS, Attubato MJ, Davidson CJ, DeFranco AC, et al. A randomized controlled trial of angiography versus intravascular ultrasound-directed bare-metal coronary stent placement (the AVID Trial). *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):113-23.
10. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):150-3.
11. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 5<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 2008. (Cochrane Book Series).
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
13. Cochrane collaboration. [Accessed on 2011 Feb. 3]. Available from: <http://www.cochrane.org>
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
15. GRADE pro. [Computer program]. Version 3.2 for Windows. Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann.
16. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;331(7512):313-21.
17. Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials*. 1997;18(6):580-93.
18. Frey AW, Hodgson JM, Muller C, Bestehorn HP, Roskamm H. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation*. 2000;102(20):2497-502.
19. Jakabcin J, Spacek R, Bystron M, Kvasnak M, Jager J, Veselka J, et al. Long-term health outcome and mortality evaluation after invasive coronary treatment using drug eluting stents with or without the IVUS guidance. Randomized control trial. *HOME DES IVUS*. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(4):578-83.
20. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies--with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. *REStenosis after Ivus guided STenting*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(2):320-8.
21. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3<sup>rd</sup>, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113(1):156-75.
22. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, Zellweger MJ, Jeger R, Buser PT, et al. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet*. 2007;370(9598):1552-9.
23. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
24. Daemen J, Simoons ML, Wijns W, Bagut A, Bos G, Bowen JM, et al. ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27-28 September 2007. *Eur Heart J*. 2009;30(2):152-61.
25. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198-206.
26. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.
27. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniack S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113(19):2293-300.
28. Quadros AS, Diemer F, Welter D, Modkovski T, Sarmento-Leite R, Gottschall CA. Validation of a risk score for target vessel revascularization after coronary stent implantation. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(12):618-22.
29. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115(6):813-8.
30. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2584-91.
31. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113(24):2803-9.
32. Zeymer U, Zahn R. Drug-eluting stents: effective and safe for every patient and every lesion? *Eur Heart J*. 2007;28(21):2559-60.
33. Casella G, Klaus V, Ottami F, Siebert U, Sangiorgio P, Bracchetti D. Impact of intravascular ultrasound guided stenting on long-term clinical outcome: A meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound guided and angiographically guided stenting. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2003;59(3):314-21.
34. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):374-82.
35. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Pisa B, Arveux P, et al. Medical costs of intravascular ultrasound optimization of stent deployment. Results of the multicenter randomized 'REStenosis after Intravascular ultrasound STenting' (RESIST) study. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2000;3(4):207-13.

Este artigo sofreu alterações por solicitação do editor em Jan/2012 conforme ERRATA publicada no Volume 98 Número 1 do periódico. (<http://www.scielo.br/pdf/abc/v98n1/v98n1a21.pdf>)