

Angioplastia Guiada por Ultrassom Intracoronariano: Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados

Angioplasty Guided by Intravascular Ultrasound: Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

José Albuquerque de Figueiredo Neto¹, Iara Antonia Lustosa Nogueira¹, Mabel Fernandes Figueiro², Anna Maria Buehler², Otavio Berwanger²

Universidade Federal do Maranhão¹, São Luiz, MA; Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração², São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: O impacto do uso do ultrassom intracoronariano (USIC) na implantação de stents tem resultados inconclusivos.

Objetivo: Revisão sistemática, com metanálise, do impacto do USIC na implantação de stents quanto à evolução clínica e angiográfica.

Métodos: Efetuada busca nas bases Medline/Pubmed, CENTRAL, Embase, Lilacs, Scopus e Web of Science. Incluídos estudos clínicos randomizados (ECR) que avaliaram o implante de stents, orientados pela USIC, comparados com aqueles utilizando a angiografia isoladamente (ANGIO). O intervalo mínimo de acompanhamento foi de seis meses, avaliados os desfechos: trombose, mortalidade, infarto do miocárdio, revascularização percutânea e cirúrgica, eventos cardiovasculares maiores (ECVM) e reestenose. Os desfechos binários foram apresentados considerando o número de eventos em cada grupo; as estimativas foram geradas por um modelo de efeitos aleatórios, considerando a estatística de Mantel-Haenzel como ponderadora e magnitude de efeito ao risco relativo (RR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para quantificação da consistência entre os resultados de cada estudo, utilizou-se o teste de inconsistência I^2 de Higgins.

Resultados: Avaliados 2.689 artigos, incluídos 8 ECR. Houve redução de 27% na reestenose angiográfica (RR: 0,73; IC 95%: 0,54 - 0,97; $I^2 = 51%$) e redução estatisticamente significativa nas taxas de revascularizações percutânea e geral (RR: 0,88; IC 95%: 0,51 - 1,53; $I^2 = 61%$ e RR: 0,73; IC 95%: 0,54 - 0,99; $I^2 = 55%$), sem diferença estatística na revascularização cirúrgica (RR: 0,95; IC 95%: 0,52 - 1,74; $I^2 = 0%$) em favor do USIC vs. ANGIO. Não foram observadas diferenças nos demais desfechos na comparação entre as duas estratégias.

Conclusão: Angioplastias com implante de stents guiadas por USIC reduzem taxas de reestenose e de revascularizações, não tendo impacto nos desfechos ECVM, infarto agudo do miocárdio, mortalidade ou trombose. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(2):106-116)

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Angioplastia, Doença da Artéria Coronariana / ultrassonografia, Ensaios Clínicos Controlados Aleatórios como Assunto, Metanálise.

Abstract

Background: The impact of intravascular ultrasound (IVUS) use on stenting has shown inconclusive results.

Objective: Systematic review and meta-analysis of the impact of IVUS on stenting regarding the clinical and angiographic evolution.

Methods: A search was performed in Medline/Pubmed, CENTRAL, Embase, Lilacs, Scopus and Web of Science databases. It included randomized clinical trials (RCTs) that evaluated the implantation of stents guided by IVUS, compared with those using angiography alone (ANGIO). The minimum follow-up duration was six months and the following outcomes were assessed: thrombosis, mortality, myocardial infarction, percutaneous and surgical revascularization, major adverse cardiovascular events (MACE) and restenosis. The binary outcomes were presented considering the number of events in each group; the estimates were generated by a random effects model, considering Mantel-Haenzel statistics as weighting agent and magnitude of effect for the relative risk (RR) with its respective 95% confidence interval (95%CI). Higgins I^2 test was used to quantify the consistency between the results of each study.

Results: A total of 2,689 articles were evaluated, including 8 RCTs. There was a 27% reduction in angiographic restenosis (RR: 0.73, 95% CI: 0.54-0.97, $I^2 = 51%$) and statistically significant reduction in the rates of percutaneous revascularization and overall (RR: 0.88; 95% CI: 0.51 to 1.53, $I^2 = 61%$, RR: 0.73, 95% CI: 0.54 to 0.99, $I^2 = 55%$), with no statistical difference in surgical revascularization (RR: 0.95, 95% CI: 0.52-1.74, $I^2 = 0%$) in favor of IVUS vs. ANGIO. There were no differences regarding the other outcomes in the comparison between the two strategies.

Conclusion: Angioplasty with stenting guided by IVUS decreases the rates of restenosis and revascularization, with no impact on MACE, acute myocardial infarction, mortality or thrombosis outcomes (Arq Bras Cardiol. 2013;101(2):106-116).

Keywords: Heart Failure; Angioplasty; Coronary Artery Disease / ultrasonography; Randomized Controlled Trials as Topic; Meta-Analysis.

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

Correspondência: José Albuquerque de Figueiredo Neto •

Rua Rui Ribeiro Mesquita, Ed. Dom Gabriel, Apto 402, Calhau. CEP 65075-260, São Luiz, MA - Brasil

E-mail: jafneto@cardiol.br, jafneto@terra.com.br

Artigo recebido em 28/10/12; revisado em 24/11/12; aceito em 06/03/13.

DOI: 10.5935/abc.20130131

Introdução

O ultrassom intracoronário (USIC) é uma técnica de acesso invasivo que permite a aquisição de imagens tomográficas dinâmicas, *in vivo*, da luz e da parede vascular, sendo considerado um dos melhores métodos de imagem invasivos para a análise das características (quantitativas e qualitativas) da aterosclerose coronária^{1,2}.

Teoricamente, a utilização do USIC poderia melhorar os resultados, a longo prazo, de angioplastias com implante de stents. Estes melhores resultados decorreriam de pelo menos três fatores: a confirmação de que não restou estenose residual significativa nem ocorreu dissecação da artéria; a certeza de identificação e remoção de placa calcificada que limitasse a expansão do stent; a visualização de um ganho luminal ótimo.

Estudos que avaliaram o potencial benefício de procedimentos percutâneos guiados pelo IVUS, quando comparados com aqueles que utilizaram apenas angiografia (ANGIO) na redução da reestenose, foram inconclusivos em demonstrar maior eficácia³⁻⁹.

Além disso, dados mais recentes sugerem que a utilização do USIC pode prevenir trombose dos stents farmacológicos¹⁰.

A realização de intervenções percutâneas para implante de stents farmacológicos guiadas pelo USIC, que permitiriam a identificação e subsequente tratamento dos fatores de risco para a reestenose intra-stent, bem como para a trombose precoce, permanece um tema controverso quando comparadas à realização de intervenções percutâneas guiadas pela ANGIO.

Na última década, vários estudos randomizados investigaram a utilização rotineira do USIC na implantação de stents, no entanto, os resultados foram inconclusivos³⁻⁹.

Neste estudo, avaliamos o impacto da utilização de rotina do USIC na implantação de stents, por intermédio de revisão sistemática com metanálise, na sua evolução clínica e angiográfica.

Método

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane, bem como as demais recomendações para revisões sistemáticas¹¹⁻¹³.

Focalizaram-se ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam angioplastias coronarianas com implante de stents utilizando o USIC, com angioplastias orientadas apenas angiograficamente (ANGIO), com período de seguimento de, pelo menos, seis meses.

Foram avaliados os seguintes desfechos: trombose, mortalidade, infarto do miocárdio (IAM), revascularização percutânea e cirúrgica, reestenose e eventos cardiovasculares maiores (ECVM), de acordo com a definição de cada estudo. Apesar de pequenas variações quanto à definição do ECVM, a maioria dos estudos definiu como desfecho combinado de mortalidade (IAM) e necessidade de qualquer outro procedimento de revascularização ao longo do seguimento. Sempre que possível, e reportados pelos estudos, os desfechos clínicos que compuseram o desfecho combinado foram avaliados de forma individual.

A recuperação dos artigos foi realizada de forma abrangente nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline / Pubmed, CENTRAL, Embase, Lilacs, Scopus e Web of Science. Não houve restrição de idioma e as bases foram pesquisadas desde a data de disponibilidade até novembro de 2010. Revisões prévias foram consultadas para identificação e adição de demais possíveis estudos relevantes.

As estratégias foram elaboradas, sempre que possível, utilizando o vocabulário controlado de descritores de assunto (Mesh/Medline, Emtree/Embase e DeCs/BVS). Além disso, utilizaram-se palavras de texto Word, sinônimos, sintaxes, combinadas com os operadores booleanos "OR" para adição e "AND" para relação dos termos. Os descritores de assunto do MESH/Medline foram sensibilizados pela estratégia da adição dos "entry terms".

Os principais termos para a busca foram: "Ultrasonography", "Ultrasonography, Interventional", "Coronary Artery Disease", "Angioplasty", "Coronary Angiography", "ultrasonografia", "ultrassom", "ultrassom de intervenção", "ultrasonografia de intervenção", "angiografia coronária", "doença cardíaca coronária", "angioplastia coronária, transluminal percutânea".

O filtro utilizado para recuperação apenas de ensaios clínicos randomizados foi o elaborado pela Cochrane, com alta sensibilidade.

A soma das bases de dados pesquisadas totalizou 2.689 artigos. Inicialmente, 518 referências foram excluídas por estarem em duplicata. Estas 2.171 referências remanescentes tiveram sua elegibilidade confirmada pela leitura de título e resumo (quando disponível).

Duplas de revisores independentes realizaram esta seleção. Artigos sugestivos de inclusão, ou que não possuíam resumo, mas títulos sugestivos, passavam então para a etapa seguinte de avaliação da elegibilidade por texto completo.

Nesta etapa, 57 artigos tiveram sua elegibilidade avaliada pela leitura do artigo em forma de texto completo e guiada por uma ficha clínica padronizada. Quando excluídos, as razões para exclusão ficaram registradas. Foram selecionados oito artigos para extração de dados (Figura 1).

A análise estatística foi realizada em duas etapas utilizando o módulo Metaview do programa de computador Review Manager (RevMan, 2000), produzido pela Colaboração Cochrane¹¹. Na primeira etapa, procedeu-se a análise descritiva das características de base dos pacientes, definições de desfechos e intervenções utilizadas. Os desfechos binários foram apresentados considerando-se o número de eventos em cada grupo. Para os desfechos binários, as estimativas foram geradas por um modelo de efeitos aleatórios, para tanto, considerou-se a estatística de Mantel-Haenzel, como ponderador, e magnitude de efeito o risco relativo (RR) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para quantificação da consistência entre os resultados de cada estudo, utilizou-se o teste de inconsistência (I²) de Higgins.

A avaliação da qualidade do estudo envolveu uma adequada sequência de alocação aleatória, cegamento dos investigadores, cegamento dos participantes, cegamento dos desfechos, uso de análise com intenção de tratar.

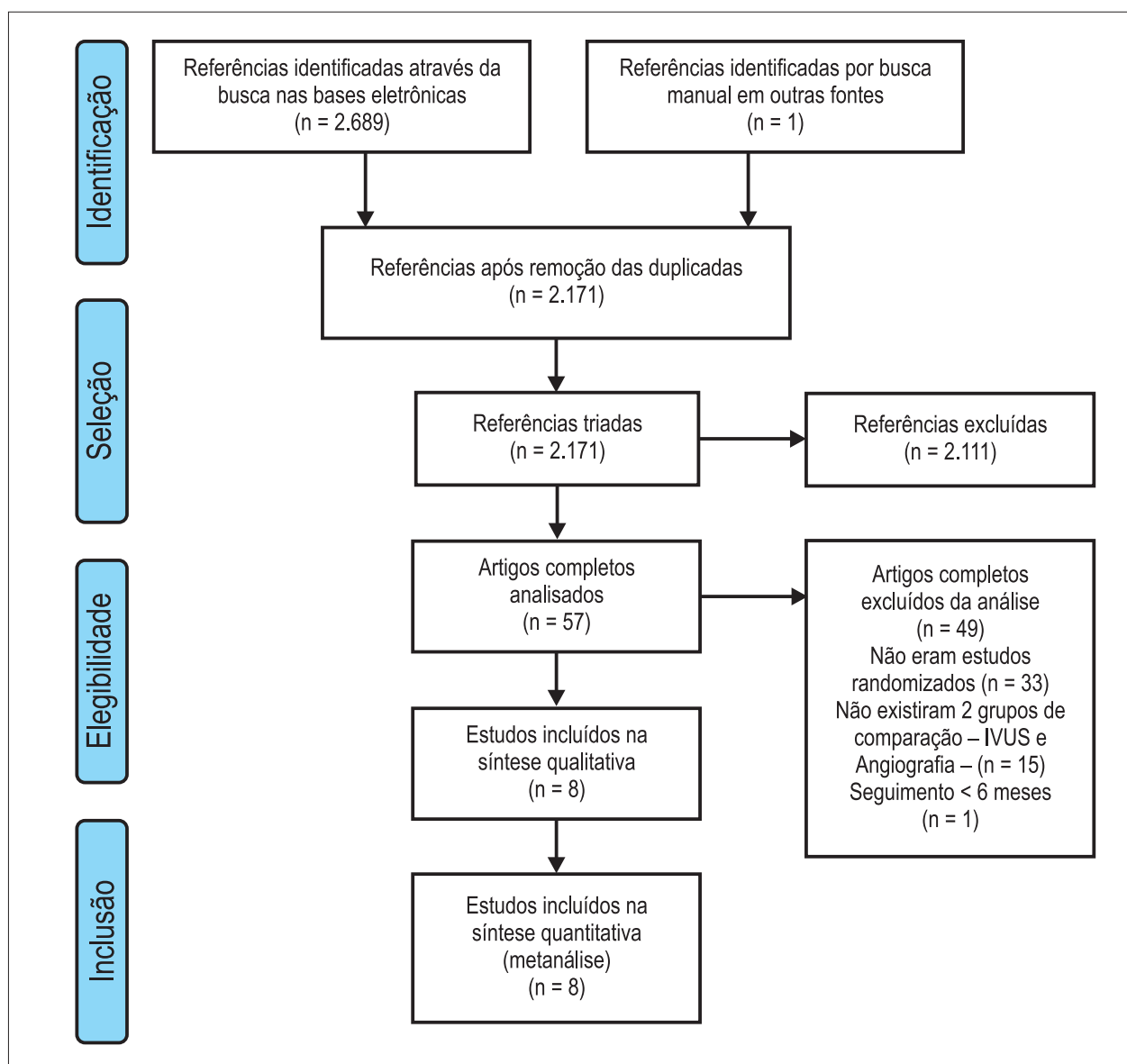


Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos.

Os resultados encontrados foram reportados como: "sim", "não", "não está claro" e "não reportado", sendo realizada uma avaliação qualitativa da tabela gerada por estas informações. A qualidade da evidência gerada pela metanálise para cada desfecho foi avaliada utilizando-se o programa GRADE profiler versão 3.2.

Para cada desfecho, a qualidade da evidência foi avaliada observando-se cinco aspectos: (1) limitação do desenho do estudo; (2) consistência dos resultados; (3) evidência direta; (4) precisão; (5) potencial de viés de publicação.

Resultados

Os resultados estão expostos e comentados nas tabelas e nos gráficos de metanálises. As características dos estudos incluídos estão demonstradas na Tabela 1.

O desfecho mortalidade foi avaliado em todos os estudos^{6,7,9,14-18}. E detectou-se que as angioplastias guiadas peloUSIC estiveram associadas com um aumento não significativo de 54% na mortalidade em razão de todas as causas: RR: 1,54; IC 95%: 0,85 - 2,78; I² = 0% (Figura 2). A qualidade da evidência avaliada pelo Grade foi moderada devido ao fato de as estimativas de efeito variarem mais que 25% entre os estudos.

Sete artigos^{6,7,14-18} avaliaram o desfecho IAM. Como nem todos os artigos apresentaram de maneira precisa o tipo de IAM, optou-se, neste artigo, por descrever os resultados globais, incluindo aqueles infartos com e sem onda Q. A realização de angioplastias guiadas peloUSIC esteve associada com uma redução não significativa de 27% de IAM (RR: 0,73; IC 95%: 0,43 - 1,16; I² = 12%) (Figura 3).

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos quanto a população, tipo de stent e tempo de seguimento

Estudo, ano	Pacientes(n) IVUS/Angio	População	Stent	Tempo de seguimento	Definição MACE	Eventos clínicos relatados
Schiele e cols. ⁹ , 1998	79/76	Pacientes com DAC que demonstraram isquemia em um ou mais vasos nativos com estenose > 70% na lesão alvo, que realizaram PTCA seguida pela implantação de stent	Palmaz-Schatz, AVE MicroStent, NIR Scimed, Freedom Global Therapeutic	6 meses	Não avaliado	Morte, reestenose angiográfica
Frey e cols. ¹⁴ , 2000	121/148	Pacientes submetidos a angioplastia eletiva ou de urgência ou angioplastia primária em vaso de 2,2 a 4,6 mm de diâmetro	Stent provisional: Palmaz-Schatz.	Angiográfico: 6 meses; Clínico: 24 meses	Morte, IAM, nova angioplastia, revascularização cirúrgica	MACE, morte IAM, reestenose angiográfica, TRL
Mudra e cols. ⁶ , 2001	273/275	Pacientes com angina ou isquemia documentada em lesão < 25 mm de extensão tratada com 1 ou 2 stents em artéria com diâmetro > 2,5 mm	JJIS double spiral bridge, Power Grip, Crown stent or NIR	Angiográfico: 6 meses. Clínico: 12 meses	Morte, IAM, nova angioplastia, revascularização cirúrgica	Morte, IAM, nova angioplastia, revascularização cirúrgica. MACE, reestenose angiográfica
Gaster e cols. ¹⁷ , 2003	54/54	Pacientes do sexo masculino com angina estável com lesões de novo em artérias coronárias nativas com indicação para PTCA	Não relatado	Angiográfico: 6 meses; Clínico: 60 meses	Morte, IAM, nova angioplastia, revascularização cirúrgica	Morte, IAM, nova angioplastia, revascularização cirúrgica. MACE, reestenose angiográfica, TRL
Oemrawsingh e cols. ⁷ , 2003	73/71	Pacientes submetidos a PTCA letiva em lesões de novo com > 20 mm de extensão em artérias nativas que permitissem implante de stent com > 3 mm de diâmetro	AVE GFX-XL (Medtronic/AVE)	Angiográfico e clínico: 6 meses	Morte, IAM, TLR.	MACE, morte, IAM, TLR, reestenose angiográfica
Gil e cols. ¹⁸ , 2007	83/80	Paciente com angina estável, com 1 ou 2 lesões "de novo", com diâmetro do vaso de referência > 2,75 mm, e com extensão > 25 mm	Não relatado	6 meses	Morte, IAM, qualquer nova revascularização	MACE, morte, IAM, TLR, TVR, reestenose angiográfica
Russo e cols. ¹⁶ , 2009	369/375	Pacientes selecionados para PTCA eletiva, em artérias nativas ou pontes de safena, podendo receber 1 ou mais stents, com o diâmetro do vaso de referência distal > 2,5 mm	Palmaz-Schatz, SCIMED NIR, Cordis Crown, AVE MicroStent II, ACS Rx MultiLink	12 meses	Morte, IAM, TLR.	MACE, morte, IAM, TLR, revascularização cirúrgica
Jakabcin e cols. ¹⁵ , 2010	105/105	Paciente com lesões complexas ou com lesões tipo B2 e C de acordo com AHA, lesões proximais na artéria descendente anterior, lesões de tronco, vaso de referência com diâmetro < 2,5 mm, lesões com > 20 mm de extensão, reestenose intra-stent, pacientes diabéticos insulino-dependentes e síndromes coronarianas agudas.	Stents farmacológicos.	18 meses	Morte, IAM, TRL.	MACE, morte, IAM, TLR, trombose do stent.

IVUS: ultrassom intracoronário; Angio: stent guiado por angiografia; PTCA: angioplastia coronária percutânea transluminal; MACE: eventos cardíacos adversos maiores; IAM: infarto agudo do miocárdio; TRL: revascularização da lesão-alvo; TVR: revascularização do vaso-alvo.

A qualidade da evidência avaliada pelo Grade foi baixa em virtude das estimativas de efeito terem variado mais que 25% entre os estudos, e o estudo de maior peso na metanálise revelou tendência oposta de efeito em relação aos demais estudos incluídos, gerando, por conseguinte, inconsistência.

Não foi possível analisar os desfechos pela terminologia revascularização da lesão-alvo (RLA) e revascularização do vaso-alvo (RVA), pois as definições variaram entre os estudos. Além disso, alguns estudos indicaram resultados nos quais a diminuição do número de revascularizações foi altamente significativa, contudo sem especificar se a revascularização

foi percutânea ou cirúrgica e em que artéria foi realizada. Assim, optou-se por uma análise mais genérica, especificada por tipo de intervenção/procedimento. Considerou-se, como desfecho, procedimento de revascularização: cirúrgico, ou por angioplastia.

Houve redução estatisticamente significativa de 27% no número de revascularizações, no grupo de angioplastias guiadas pelo USIC (RR: 0,73; IC 95%: 0,54 - 0,99; I² = 55%). Observou-se ainda redução não significativa de revascularizações por angioplastias no grupo USIC (RR: 0,88; IC 95%: 0,51 - 1,53; I² = 61% (Figura 4).

Artigo Original

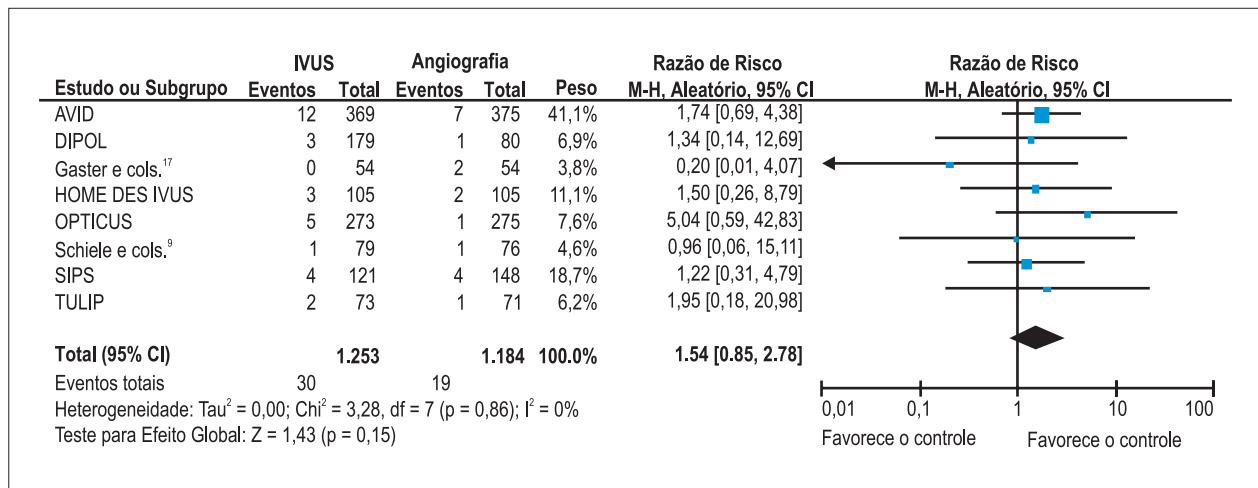


Figura 2 - Metanálise de angioplastias guiadas ou não por IVUS, no desfecho óbito, com inclusão de todos os estudos.

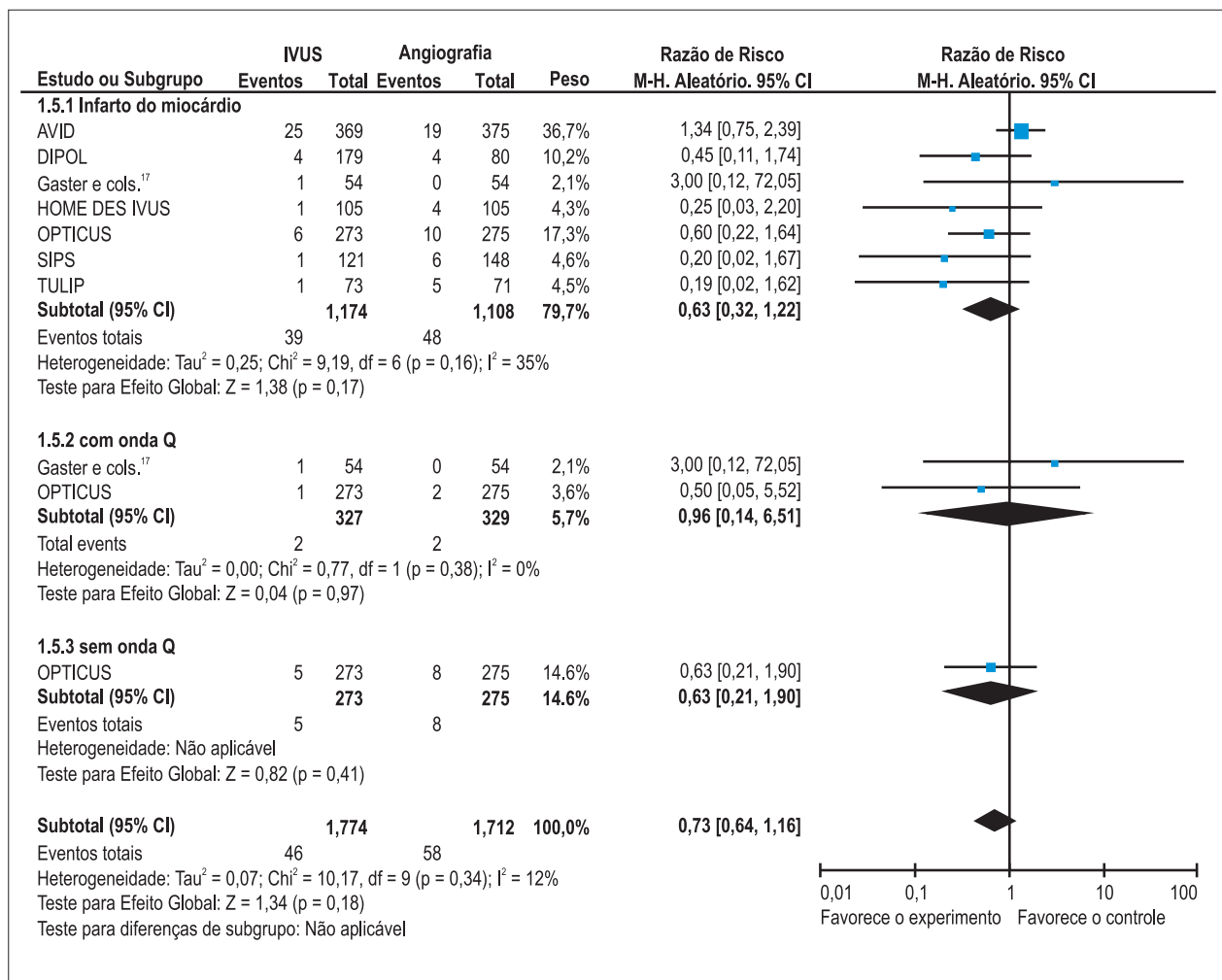


Figura 3 - Metanálise de angioplastias guiadas ou não por IVUS, no desfecho infarto agudo do miocárdio, com inclusão de sete estudos.

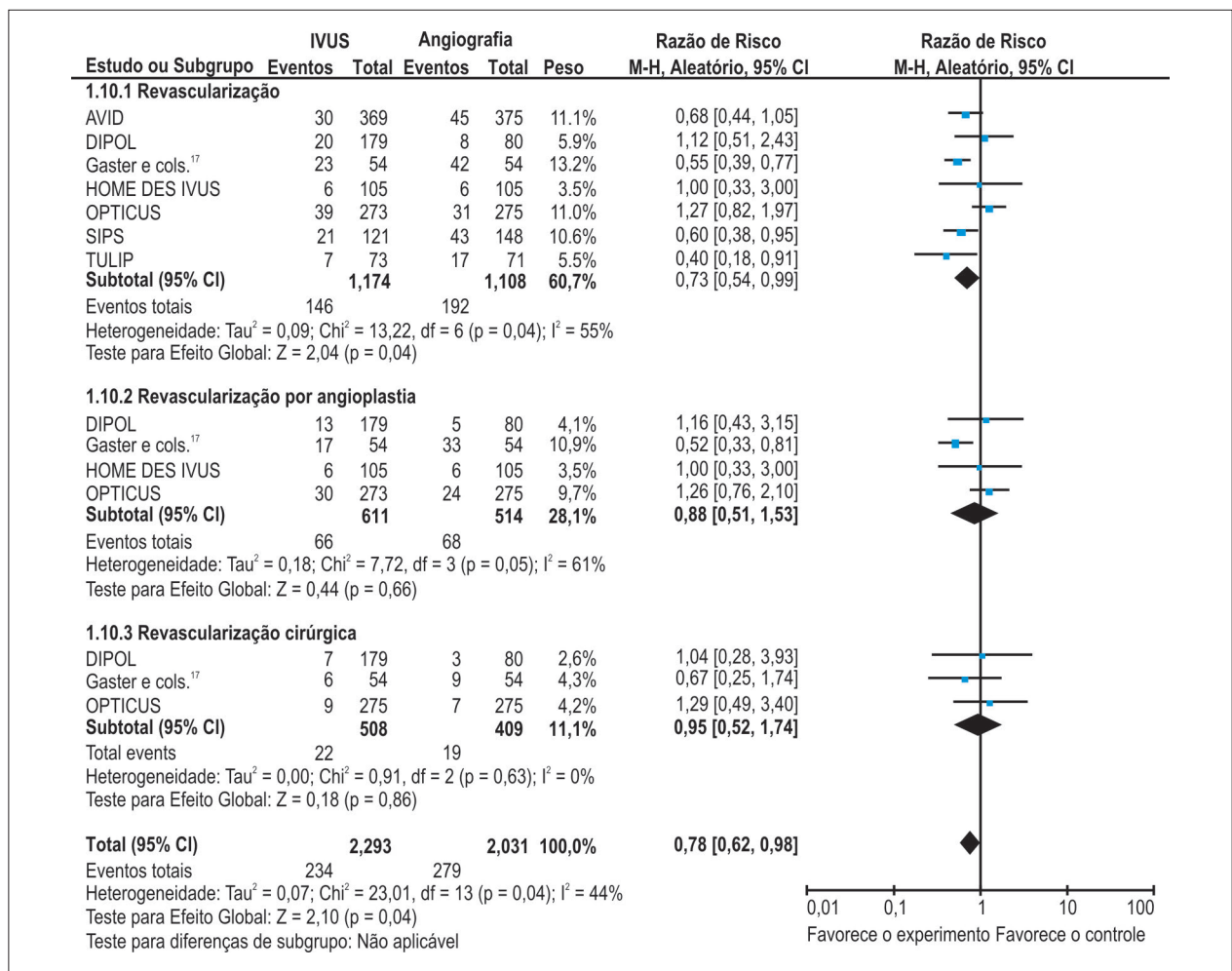


Figura 4 - Metanálise de angioplastias guiadas ou não por IVUS, no desfecho revascularizações, com inclusão de sete estudos.

A qualidade da evidência avaliada pelo Grade foi moderada devido aos intervalos de confiança não se sobreporem totalmente entre os estudos.

Em sete estudos^{6,7,14-18} foram relatados ECVM, sendo que o estudo AVID incluiu ainda o desfecho clínico trombose de stent, que não foi incluído nos demais estudos.

Houve redução não significativa do ECVM, no grupo com angioplastias guiadas peloUSIC, de 14% (RR: 0,86; IC 95%: 0,70 - 1,07; I² = 55%) (Figura 5).

A qualidade da evidência avaliada pelo Grade foi moderada em razão dos intervalos de confiança não se sobreporem totalmente entre os estudos.

Em dois estudos^{15,16} foram relatados o desfecho trombose. A angioplastia guiada peloUSIC esteve associada a uma redução não significativa de 10% dos casos de trombose (RR: 0,90; IC 95%: 0,37 - 2,22; I² = 0%) (Figura 6).

A qualidade da evidência avaliada pelo Grade foi baixa porque os dois estudos que reportaram este desfecho apresentaram tendências opostas de medidas de efeitos, e apenas dois estudos reportaram dados para este desfecho.

Em seis estudos^{6,7,9,14,17,18} foram relatados o desfecho reestenose angiográfica. Detectou-se uma redução não significativa de 27% de reestenose angiográfica no grupo com angioplastias guiadas peloUSIC (RR: 0,73; IC 95%: 0,54 - 0,97; I² = 51%) (Figura 7).

Discussão

A presente metanálise demonstrou que angioplastias com implante de stents guiadas peloUSIC, quando comparadas com aquelas sem o seu uso, estão associadas com uma redução significativa na necessidade de novas revascularizações e reestenose angiográfica, apresentando ainda uma redução não significativa nos desfechos de MACE, infarto agudo do miocárdio e trombose de stent. No entanto, estiveram associadas com um aumento não significativo na mortalidade por todas as causas.

A avaliação do desfecho reestenose foi realizada em seis estudos^{6,7,9,14,17,18}. A ocorrência de reestenose angiográfica foi menor no grupo com angioplastia guiada peloUSIC, em cinco destes estudos. A redução da reestenose variou de 64%¹⁸ a 18%¹⁴.

Artigo Original

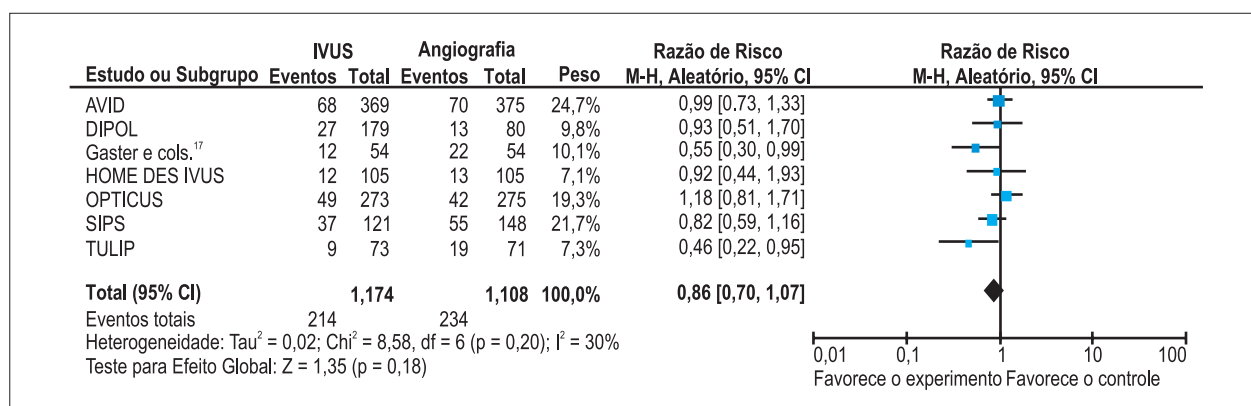


Figura 5 - Metanálise de angioplastias guiadas ou não por IVUS, no desfecho MACE, com inclusão de sete estudos.

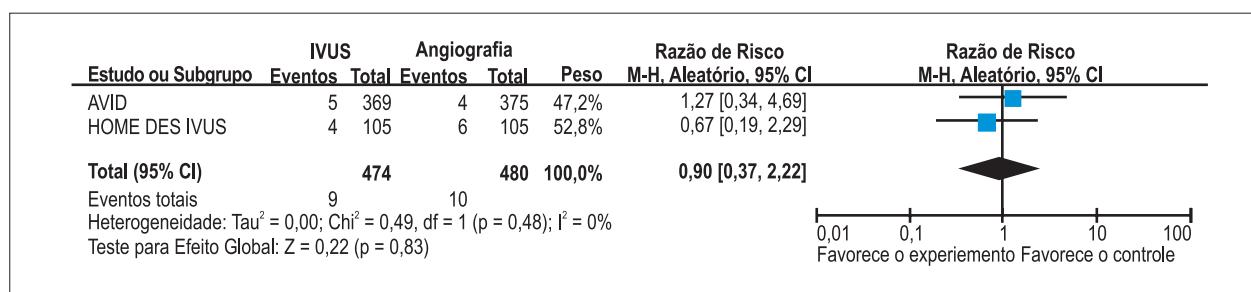


Figura 6 - Metanálise de angioplastias guiadas ou não por IVUS, no desfecho trombose, com inclusão de dois estudos.

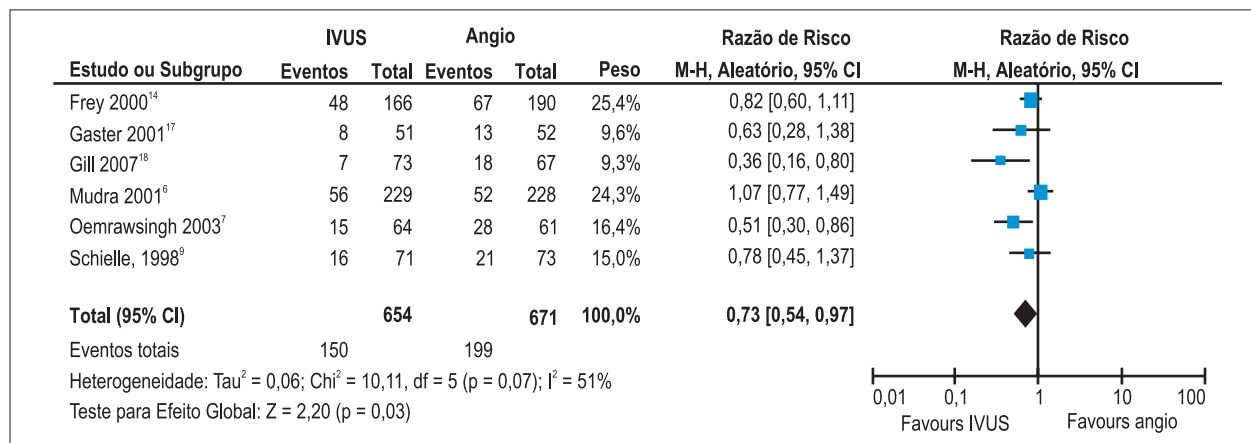


Figura 7 - Metanálise de angioplastias guiadas ou não por IVUS, no desfecho reestenose, com inclusão de seis estudos.

A expansão subótima do stent resultou em redução da área transversal do stent, observada ao USIC, sendo um dos mais importantes preditores de reestenose após o implante de stents não farmacológicos¹⁹.

Devido a esses achados, vários estudos avaliaram se o uso rotineiro do USIC, durante a implantação de stents, traria benefício clínico, assim, levando à redução da taxa de reestenose intra-stent.

O primeiro destes estudos foi um estudo multicêntrico que comparou angioplastias guiadas por USIC ou por ANGIO. Foi observado benefício utilizando o USIC na fase precoce do estudo, quando o grupo que utilizou o USIC teve uma maior pós-dilatação com o uso de balões maiores (reestenose aos seis meses de 9,2% vs. 22%; p = 0,04). Contudo não foi observada diferença na reestenose angiográfica aos seis meses, na fase tardia do estudo, quando uma abordagem

com menor pós-dilatação foi utilizada em razão da mudança na definição da expansão ótima do stent (22% vs. 23,7%; $p = 1,0$). Apesar de ser um estudo observacional e não randomizado, demonstrou, pela primeira vez, que a implantação de stent guiado pelo USIC poderia resultar em estratégia que melhoraria a evolução destes pacientes³.

Em seguida, vários pequenos estudos prospectivos assinalaram a superioridade de angioplastias guiadas pelo USIC sobre as angioplastias guiadas pela ANGIO, com redução da taxa de reestenose em seis meses de seguimento.

O RESIST (REStenosis after IVUS-guided Stenting study) foi o primeiro estudo randomizado a investigar o impacto do USIC na evolução de pacientes submetidos a ANGIO. Ainda que tenha analisado apenas 155 pacientes, o estudo referiu tendência a uma menor taxa de reestenose no seguimento de seis meses no grupo que realizou angioplastia guiada pelo USIC⁹.

Estes resultados também foram observados por Blasini e cols.⁴, que apontaram uma redução significativa na taxa de reestenose angiográfica no seguimento de seis meses com o uso do USIC (20,9% vs. 29,9%; $p = 0,03$), sendo a diferença particularmente importante no grupo que preencheu os critérios para uma ótima liberação do stent, quando comparada àqueles que não preencheram tais critérios (13,6% vs. 28,3%; $p = 0,04$)⁴.

O Estudo OPTICUS (The OPTimization with IVUS to reduce stent restenosis) foi o maior estudo randomizado para avaliar se a utilização do USIC reduziria a taxa de reestenose intra-stent. Os objetivos primários do estudo foram a taxa de reestenose intra-stent, o menor diâmetro luminal e a percentagem de estenose em seis meses de acompanhamento. O objetivo secundário foi a taxa de ECVM aos seis e doze meses de seguimento. Não foi observada diferença em nenhum dos objetivos entre os dois grupos, concluindo-se pela não superioridade do uso do USIC no implante do stent⁶.

O Estudo TULIP (The Thrombocyte activity evaluation and effects of Ultrasound guidance in Long Intracoronary stent Placement Study)⁷ comparou de maneira randomizada a implantação de stent guiada pelo USIC ou ANGIO, em lesões longas (> 20mm). Houve benefício no grupo guiado pelo USIC, considerado de alto risco para reestenose intra-stent.

De modo geral, esses estudos não relataram, de maneira inequívoca, se o uso rotineiro do USIC no implante de stent era capaz de reduzir as taxas de reestenose intra-stent.

Esses resultados estão provavelmente relacionados a fatores observados, nesses estudos, tais como o papel da insuflação com alta – pressão para prevenir uma expansão não adequada do stent (o que se relaciona com a reestenose), que foi progressivamente incorporado na prática clínica, reduzindo, assim, o potencial benefício do USIC.

Os stents farmacológicos são superiores àqueles não farmacológicos em relação às taxas de reestenose e subsequentes procedimentos de revascularização^{8,20}.

Apesar dessas vantagens, a reestenose não foi abolida, e as taxas de RLA alcançam 10% em dois anos de evolução¹⁹. O aumento do uso dos stents farmacológicos em pacientes

mais graves e com lesões complexas acarretou um significativo aumento das taxas de reestenose, maior do que aquele observado nos estudos randomizados²¹.

Em virtude dos resultados encorajadores, observados com a realização de angioplastias guiadas pelo USIC com os stents não farmacológicos, estudos foram desenvolvidos para avaliarem o seu papel nas angioplastias, utilizando os stents farmacológicos.

A não expansão adequada do stent tem sido relatada como o mecanismo predominante na reestenose dos stents farmacológicos. Com a supressão da proliferação miointimal, alcançada com os stents farmacológicos, a não expansão adequada do stent passou a ser o principal mecanismo na ocorrência da reestenose²².

Em um estudo com 499 pacientes (543 lesões), acompanhados por seis meses, com controle angiográfico após o implante de stents farmacológicos, a área mínima do stent pós-procedimento e o comprimento do stent ao USIC foram os fatores preditores para reestenose dos stents farmacológicos²³.

Os pontos de corte que determinaram reestenoses foram: uma área mínima do stent de 5,5mm e um comprimento de 40 mm. Resultado semelhante foi observado em estudo que utilizou o USIC no implante de stents farmacológicos e avaliou 33 lesões com 26 reestenoses intra-stents, encontrando uma área mínima do stent de 5,0mm em 67% dos casos de reestenose²⁴.

Em outro estudo, utilizando o USIC para implante de stents farmacológicos, 82% dos casos de reestenoses apresentavam uma área mínima pós-procedimento menor que 5 mm, sendo também observadas áreas transversais menores que 3 e 4 mm²⁵.

Estes estudos sugerem uma relação entre uma área mínima transversal do stent e a ocorrência de reestenose. Ademais, quanto maior a área mínima transversal pós-procedimento menor a sua ocorrência.

A não cobertura adequada da lesão pode também contribuir para a reestenose dos stents farmacológicos. Em um subestudo do SIRIUS, as bordas de 167 stents foram estudadas, sendo identificadas dezoito estenoses de bordas em um acompanhamento angiográfico de oito meses, sugerindo que uma inadequada cobertura da placa pode determinar estenose da borda do stent, que poderia ser evitada com o uso do USIC²⁶.

O resultado desta metanálise é concordante com metanálise realizada por Casella e cols.²⁷, que detectaram redução significativa de 19% no desfecho reestenose angiográfica.

A avaliação do desfecho revascularização foi realizada em sete estudos^{6,7,14-18}, sendo observada uma redução significativa de 27% na necessidade de revascularização no grupo USIC, quando analisadas conjuntamente revascularizações cirúrgicas ou por angioplastia.

A ocorrência de revascularização foi significativamente menor no grupo com angioplastia guiada pelo USIC, em cinco destes estudos. Esta redução variou de 60%⁷ a 32%¹⁶, e manteve-se quando focadas apenas revascularizações com angioplastias; já no grupo de revascularizações com cirurgias houve menor número de procedimentos no grupo USIC, porém sem significância estatística.

A avaliação do desfecho de nova revascularização, entre os vários estudos, apresenta algumas dificuldades:

1^a. Precisa ser expresso quanto ao vaso que foi revascularizado e não a outro vaso obstruído;

2^a. Distinguir revascularização percutânea da revascularização cirúrgica.

Isso acontece com a revascularização porque alguns estudos mostram resultados nos quais a diminuição do número de revascularizações é altamente significativa sem especificar se percutânea ou cirúrgica e em que artéria foi realizada.

Considerou-se revascularização como requerimento clínico ou de procedimento de revascularização: quer cirúrgico, quer por angioplastia. Não foi possível analisar os desfechos pela terminologia RLA e RVA, pois as definições variaram entre os estudos. Assim, optou-se por uma análise mais genérica, especificada por tipo de intervenção/procedimento.

Os resultados deste estudo estão de acordo com aqueles encontrados em outra metanálise²⁷, a qual assinalou redução significativa pertinente à necessidade de revascularização no grupo com angioplastia guiada peloUSIC, principalmente redução de revascularizações por angioplastias.

Houve redução não significativa dos desfechos: infarto agudo do miocárdio, ECVM e trombose de stent no grupo com angioplastias guiadas peloUSIC.

A definição de ECVM é variável de estudo a estudo, porém na maioria dos trabalhos é uma combinação de morte, infarto não fatal e RVA. Alguns estudos, todavia, incluem ainda: nova revascularização por angioplastia ou revascularização cirúrgica e trombose subaguda do stent.

Metanálise recente²⁷ revelou redução significativa de ECVM (18,7% vs. 15%; $p < 0,03$) a favor do grupoUSIC. Esta diferença decorreu principalmente em virtude da redução de RVA, observada no grupoUSIC.

Esses resultados estão de acordo com os encontrados no estudo em foco, no qual se detectou uma redução de 14% de ECVM no grupoUSIC. Ainda que não se tenha determinado especificamente as taxas de RVA, a redução significativa de novas revascularizações, tanto por angioplastias quanto por revascularizações cirúrgicas, na ordem de 27%, no grupoUSIC, contribuiu para esta redução do ECVM.

Dois estudos^{15,16} avaliaram o desfecho trombose do stent com redução não significativa de 10% favorável ao grupoUSIC. Esse resultado vai ao encontro daqueles de Casella e cols.²⁷, que observou redução não significativa de 12% de trombose subaguda no grupoUSIC. A trombose subaguda do stent foi uma limitação inicial no implante de stents, com uma incidência de 10-15%^{28,29}. A utilização de dupla antiagregação antiplaquetária e a liberação do stent com altas pressões reduziram a taxa de eventos trombóticos pós-angioplastia para níveis de 0,9%³⁰.

O primeiro estudo utilizandoUSIC para avaliar trombose subaguda do stent observou que a menor dimensão do lúmen e a dissecação pós-procedimento foram preditores independentes para este desfecho, em análise uni e multivariada, respectivamente³¹.

Um registro multicêntrico foi realizado para avaliar o papel doUSIC em prever trombose do stent, quando comparado à angiografia. Este estudo incluiu pacientes que apresentaram trombose do stent após angioplastias guiadas peloUSIC.

Ao menos um achado anormal observado peloUSIC (mau posicionamento do stent, dissecação, trombo ou expansão não adequada) esteve presente em 94% dos 53 pacientes estudados. Alterações angiográficas estiveram presentes em apenas 32% dos pacientes. Esses achados sugeriram que o uso doUSIC era superior à angiografia durante a angioplastia com implante de stents³². No entanto, não foi realizado nenhum estudo avaliando se o uso rotineiro doUSIC diminuiria as taxas de trombose do stent.

Em recente registro, avaliando pacientes submetidos à angioplastia com implante de stents farmacológicos, foram comparados os pacientes que realizaram angioplastias guiadas peloUSIC com aqueles guiados pelaANGIO. Houve uma significativa redução na trombose subaguda (0,5% vs. 1,4%; $p < 0,045$), bem como ao final de doze meses de acompanhamento (0,7% vs. 2%; $p < 0,014$), no grupo que utilizou oUSIC¹⁰.

Existem poucos estudos avaliando os achados doUSIC em pacientes com trombose tardia do stent. Os mecanismos para trombose tardia dos stents são multifatoriais e os achados observados durante o procedimento não se correlacionam com os eventos tardios. Estudo caso-controle observou uma grande prevalência do mau posicionamento do stent em pacientes apresentando trombose tardia (>12 meses)³³.

A incidência de aposição incompleta do stent foi de 77% na trombose tardia e de 12% no grupo-controle ($p < 0,001$). Ainda que a relação entre mau posicionamento do stent e trombose tardia permaneça controversa, o uso doUSIC durante a angioplastia pode evitar o mau posicionamento do stent, o que reduziria a trombose tardia do stent.

Os nossos dados estão de acordo com duas metanálises recentes. Aquela realizada por Parise e cols.³⁴, com resultados semelhantes, diferindo apenas no benefício observado no uso doUSIC na redução dos casos de ECVM (OR 0,72, IC 95%: 0,52 - 0,99), que não foi apresentado na presente análise. Quanto à metanálise realizada por Sbruzzi e cols.³⁵, os resultados deste estudo são semelhantes.

Conclusão

A utilização doUSIC na realização de angioplastias, quando comparada com angioplastias guiadas porANGIO quantitativa, reduz com significância estatística a necessidade de novas revascularizações e reestenose angiográfica.

A sua utilização não se associa à diferença estatisticamente significativa nos desfechos mortalidade, trombose, infarto do miocárdio e ECVM, quando comparado a angioplastias com implante de stents realizados sem a sua utilização.

Não se evidenciaram vantagens clínicas claras da utilização rotineira doUSIC para guiar a realização de angioplastias com implante de stents.

Para a confirmação definitiva dos dados apresentados, torna-se necessária a realização de ensaios clínicos

randomizados no novo cenário de stents farmacológicos e o uso de potentes estratégias de antiagregação plaquetária, após a implantação de stents.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Figueiredo Neto JA, Nogueira IAL, Berwanger O; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Figueiredo Neto JA, Nogueira IAL, Figueiro MF, Buehler AM; Análise estatística: Figueiro MF, Buehler AM, Berwanger O; Obtenção de financiamento: Figueiredo Neto JA, Nogueira IAL; Redação do manuscrito: Figueiredo Neto JA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Figueiredo Neto JA, Figueiro MF, Buehler AM, Berwanger O.

Referências

1. Guimarães JI, Abizaid A, Costantine C, Mattos LA, Caixeta A, Stadler N, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Guidelines for the indications of intracoronary ultrasonography in clinical practice]. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81 Suppl 2:1-10.
2. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1478-92.
3. Albiero R, Rau T, Schluter M, Di Mario C, Reimers B, Mathey DG, et al. Comparison of immediate and intermediate-term results of intravascular ultrasound versus angiography-guided Palmaz-Schatz stent implantation in matched lesions. *Circulation.* 1997;96(9):2997-3005.
4. Blasini R, Neumann FJ, Schmitt C, Walter H, Schomig A. Restenosis rate after intravascular ultrasound-guided coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1998;44(4):380-6.
5. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, Baim DS, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation.* 2000;102(5):523-30.
6. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, et al; OPTICUS (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation.* 2001;104(12):1343-9.
7. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schaliq MJ, Zwinderman AH, Jukema JW, van der Wall EE, et al; TULIP Study. Thrombocyte activity evaluation and effects of Ultrasound guidance in Long Intracoronary stent Placement. 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.
8. Orford JL, Denktas AE, Williams BA, Fasseas P, Willerson JT, Berger PB, et al; PRESTO Investigators. Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. *Am Heart J.* 2004;148(3):501-6.
9. 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.
10. Roy P, Steinberg DH, Sushinsky SJ, Okabe T, Pinto Slottow TL, Kaneshige K, et al. The potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Eur Heart J.* 2008;29(15):1851-7.
11. The Cochrane Collaboration. Cochrane reviews. [Accessed on 2012 Feb 3]. Available from: <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>
12. Wieseler B, McGauran N. Reporting a systematic review. *Chest.* 2010;137(5):1240-6.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
14. 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.
15. 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.
16. Russo RJ, Silva PD, Teirstein PS, Attubato MJ, Davidson CJ, DeFranco AC, et al; AVID Investigators. 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.
17. 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, randomized study. *Heart.* 2003;89(9):1043-9.
18. Gil RJ, Pawlowski T, Dudek D, Horszczaruk G, Zmudka K, Lesiak M, et al; Investigators of Direct Stenting vs Optimal Angioplasty Trial (DIPOL). 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.
19. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong ND, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(6):1630-5.
20. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por MCT, CNPq, CT-Saúde, SCT1E e DECIT.

Vinculação Acadêmica

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

Artigo Original

21. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Aurier E, Benassi A, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (REgistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation*. 2007;115(25):3181-8.
22. Mintz GS. Features and parameters of drug-eluting stent deployment discoverable by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2007;100(8B):26M-35M.
23. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Choi BR, Park KH, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1305-10.
24. Takebayashi H, Kobayashi Y, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Yasuda T, et al. Intravascular ultrasound assessment of lesions with target vessel failure after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):498-502.
25. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, Carlier SG, Takebayashi H, Yasuda T, et al. Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation*. 2004;109(9):1085-8.
26. Sakurai R, Ako J, Morino Y, Sonoda S, Kaneda H, Terashima M, et al; SIRIUS Trial Investigators. Predictors of edge stenosis following sirolimus-eluting stent deployment (a quantitative intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial). *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1251-3.
27. Casella G, Klauss V, Ottani 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.
28. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: initial results of a multicenter study. *Circulation*. 1991;83(1):148-61.
29. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991;324(1):13-7.
30. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103(15):1967-71.
31. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(1):6-12.
32. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, Lee DP, Honda Y, Yeung AC, et al; POST Registry Investigators. Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J*. 2002;23(2):124-32.
33. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007;115(18):2426-34.
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. Sbruzzi G, Quadros AS, Ribeiro RA, Abelin AP, Berwanger O, Plentz RD, et al. Intracoronary ultrasound-guided stenting improves outcomes: a meta-analysis of randomized trials. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1):35-44.