

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

O uso do ultrassom intracoronário no auxílio ao implante de *stents* convencionais: meta-análise.

LUCAS LODI-JUNQUEIRA

Belo Horizonte
2011

LUCAS LODI-JUNQUEIRA

O uso do ultrassom intracoronário no auxílio ao implante de *stents* convencionais: meta-análise.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Ciências Clínicas.

Orientador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro.

Coorientador: Prof. Marcos Roberto de Sousa.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2011

L823u Lodi-Junqueira, Lucas.
O uso do ultrassom intracoronário no auxílio ao implante de stents convencionais [manuscrito] : meta-análise. / Lucas Lodi-Junqueira. -- Belo Horizonte: 2011.

54f.: il.

Orientador: Antônio Luiz Pinho Ribeiro.

Co-Orientador: Marcos Roberto de Sousa.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Angioplastia/métodos. 2. Stent. 3. Ultrassonografia de Intervenção/métodos. 4. Metanálise. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Ribeiro, Antônio Luiz Pinho. II. Sousa, Marcos Roberto de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título. NLM: WG 300

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. José Carlos Bruno da Silveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (coordenadora)

Prof^a. Valéria Maria Azeredo Passos (subcoordenadora)

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof^a. Suely Meireles Rezende

William Pedrosa de Lima (representante discente)

O uso do Ultrassom Intracoronário no auxílio ao implante de *stents* convencionais.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Banca Examinadora:

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro
Faculdade de Medicina – UFMG

Prof. Marcos Roberto de Sousa
Faculdade de Medicina – UFMG

Prof^a. Sandhi Maria Barreto
Faculdade de Medicina – UFMG

Prof. Marco Vugman Wainstein
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Carlos Faria Santos Amaral
Faculdade de Medicina – UFMG

À minha Pequena, minha Noite, minha Vida.

Ao nosso Pedro, que venha ao mundo com toda nossa benção.

Aos meus pais, pelo amor e pela dedicação sem limites.

AGRADECIMENTOS

“O saber a gente aprende com os mestres e com os livros.

A sabedoria se aprende é com a vida e com os humildes.”

Cora Coralina

Ao orientador, professor e mestre, Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, por me guiar neste universo por todos esses anos com genialidade e leveza.

Ao coorientador, Prof. Marcos Roberto de Sousa, pela pertinência e objetividade na análise dos dados.

Ao Dr. Leonardo Carvalho da Paixão, grande e brilhante amigo, peça fundamental na elaboração deste projeto. Sempre presente, nos bons e nos maus momentos.

À Dr^a. Silvana Márcia Bruschi Kelles, pela grande ajuda na condução do projeto.

Ao Prof. Carlos Faria Santos Amaral, pela participação no projeto e pela revisão do artigo.

À Prof^a. Graziela Chequer, minha amiga e eterna tutora na arte da cardiologia. Ou melhor, na arte e na cardiologia.

Aos amigos do Setor de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas pelo apoio constante.

Aos Drs. Jamil Saad, Ari Mandil e Carlos Areas, com quem aprendi (e ainda aprendo) muito mais do que hemodinâmica.

A todas as minhas famílias, Lodi, Junqueira e Ferreira, e a todos os meus amigos que me ajudaram, me apoiaram e torceram por mim durante todos esses anos.

*“Melhor do que a criatura,
fez o criador a criação.
A criatura é limitada.
O tempo, o espaço,
normas e costumes.
Erros e acertos.
A criação é ilimitada.
Excede o tempo e o meio.
Projeta-se no Cosmos.”*

Cora Coralina

SUMÁRIO¹

I Considerações iniciais	11
REFERÊNCIAS	15
II Artigo	18
RESUMO	19
ABSTRACT	20
1 Introdução	21
2 Métodos.....	23
2.1 Estratégia de pesquisa	23
2.2 Critérios de elegibilidade	23
2.3 Seleção dos estudos.....	23
2.4 Análise Estatística	24
3 Resultados	25
3.1 Busca na literatura.....	25
3.2 Análise qualitativa dos estudos	27
3.3 Heterogeneidade.....	29
3.4 Viés de publicação	29
3.5 Resultados da meta-análise	30
3.6 Reanalizando dados já publicados.....	32
4 Discussão	34
4.1 Diferenças entre os estudos.....	34
4.2 Resumo das evidências	34
4.3 Limitações.....	36
4.4 Conclusão.....	37

Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009.

5 Financiamento.....	37
REFERÊNCIAS.....	38
ANEXO 1.....	42
III Artigo publicado.....	43

FIGURAS

FIGURA 1: Fluxograma da seleção de artigos	25
FIGURA 2: Teste <i>Trim and Fill</i>	29
FIGURA 3: Meta-análise por desfechos	31
FIGURA 4: Análise original publicada – Desfecho composto ECAM	33
FIGURA 5: Meta-análise cumulativa por ordem inversa de tamanho amostral.....	33
FIGURA 6: Método de <i>One Study Removed</i>	33

TABELAS

Tabela 1	26
Tabela 2.....	28
Tabela 3.....	30

I Considerações iniciais

A angiografia continua sendo o exame padrão-ouro na identificação de obstruções arteriais e na orientação de intervenções coronárias tanto percutâneas quanto cirúrgicas. Apesar de a angiografia mostrar com acurácia o lúmen vascular, ela provê poucas informações no que diz respeito à parede do vaso. Estudos histopatológicos demonstraram que a evidência de estenose normalmente não é detectada até que a área seccional da placa aterosclerótica atinja 40 a 50% da área seccional total do vaso, devido a uma acomodação da placa, sem estreitamento do lúmen, através da dilatação da membrana elástica externa (Efeito Glagov ou remodelamento positivo) (1). Uma minoria das estenoses angiográficas se desenvolve exatamente pelo mecanismo oposto, ou seja, por estreitamento da membrana elástica externa sem a presença de grande volume de placa aterosclerótica (remodelamento negativo) (2-3).

O ultrassom intracoronário (USIC) é um método diagnóstico invasivo que permite a aquisição de imagens tomográficas dinâmicas, em duas dimensões, da luz e da parede vascular. Ao contrário da ultrassonografia convencional, o USIC utiliza altas frequências (20 a 40 MHz), resultando em uma maior resolução (150 μm), às custas de um menor alcance da imagem (4 a 8 mm). O USIC consegue identificar com maior precisão a presença e a extensão da placa, bem como sua área, tornando o método mais sensível que a angiografia para este fim (4). Outra característica do USIC é sua capacidade de avaliação do conteúdo da placa aterosclerótica, sendo possível diferenciar placas mais “estáveis” (maior capa fibrótica, mais calcificada) de placas “vulneráveis” (capa fibrótica fina, com maior conteúdo lipídico ou com a presença de trombo) (5). O benefício clínico deste achado ultrassonográfico ainda não foi estabelecido na literatura.

Desde a primeira experiência clínica em 1988 (6), o USIC tem ganhado aceitação tanto como método propedêutico em pesquisas clínicas, quanto como ferramenta clínica diagnóstica e como adjuvante durante a intervenção coronária percutânea (ICP).

Seu uso nas pesquisas clínicas tem sido de grande importância na avaliação de novas técnicas e de novas tecnologias na cardiologia intervencionista. Talvez o maior exemplo deste benefício tenha sido o estudo publicado por Colombo *et al.* (7) que, através da avaliação com o USIC, possibilitou a modificação da técnica universalmente utilizada no

implante de *stent*, reduzindo as taxas de trombose de *stent* e possibilitando a utilização de terapia antiplaquetária dupla sem a necessidade de anticoagulação. Posteriormente, outros estudos foram publicados, demonstrando a segurança do uso da nova técnica mesmo sem a avaliação ultrassonográfica (8-9).

Como método diagnóstico, uma série controlada com seguimento clínico de um ano evidenciou que, aqueles pacientes com estenoses coronárias quantificadas como moderadas à angiografia (50 a 70%), associadas a uma área luminal mínima maior que 4,0 mm² aoUSIC, tiveram uma evolução clínica significativamente melhor, com menor taxa de desfechos maiores que aqueles com menor área luminal mínima (10). Já outro estudo seriado demonstrou que oUSIC é capaz de prever o prognóstico e melhor selecionar a terapêutica de pacientes com lesões coronárias intermediárias e duvidosas localizadas no tronco da artéria coronária esquerda, nas quais a interpretação isolada da cinecoronariografia não é elucidativa (11).

Como método adjuvante durante a ICP, oUSIC é útil na verificação de estenose residual e de dissecção nas bordas do *stent*, na pesquisa de calcificação coronária excessiva para avaliar a melhor estratégia terapêutica, e na avaliação dos critérios, já validados pelo Estudo MUSIC, de implante de *stent* otimizado: boa expansibilidade, boa aposição e boa simetria. No estudo em questão, foi considerado como critério de boa expansibilidade a presença de área luminal mínima intra-*stent* $\geq 90\%$ da área luminal média de referência ou $\geq 100\%$ da área luminal do segmento de referência com a menor área luminal (em caso de área luminal intra-*stent* ≥ 9 mm², consideram-se os valores de 80% e 90%, respectivamente), além de área luminal na borda proximal intra-*stent* $\geq 90\%$ da área luminal da referência proximal. Com relação à aposição, era necessário a presença de aposição completa das hastes do *stent* contra a parede arterial em toda sua extensão. Já uma boa simetria foi observada quando a razão entre o diâmetro luminal mínimo e o diâmetro luminal máximo era $\geq 0,7$. (12). Diversos estudos avaliaram oUSIC como método adjuvante durante a angioplastia com implante de *stent* coronário. Uma revisão sistemática encomendada pelo Serviço Nacional de Saúde Britânico (*National Health Service*), publicada em 2000, avaliou o uso doUSIC na ICP, bem como sua custo-efetividade, não encontrando evidências de benefício do seu uso na prática clínica (13). A escassez de estudos clínicos controlados à época pode ter sido um fator limitante na sua conclusão. Posteriormente, em uma meta-análise que incluiu nove estudos, sua utilização não proporcionou redução das taxas de óbito ou infarto após seis meses (14). No entanto,

aqueles pacientes em que o implante dos *stents* foi orientado por meio do USIC, apresentaram taxa de novos procedimentos de revascularização (reestenose clínica) e taxas de reestenose angiográfica menores, em comparação aos implantes monitorados somente por meio de angiografia (14).

Com o advento dos *stents* farmacológicos, as intervenções coronárias percutâneas têm sido realizadas em pacientes com anatomia coronária cada vez mais complexa, como em oclusões crônicas, em bifurcações, em tronco de coronária esquerda não-protetido e em casos de restenose intra-*stent*, levando, assim, a um risco aumentado de complicações, como a trombose de *stent* tardia e muito tardia. A utilização do USIC em casos que denotem maior complexidade pode se constituir em ferramenta para aumentar a segurança do procedimento. Outro fator a ser considerado é que, diferentemente do *stent* convencional, o *stent* farmacológico deve ser implantado cobrindo toda a lesão, reduzindo as taxas de reestenose de borda. Neste caso, o USIC pode ser bastante útil na identificação das referências proximal e distal, sendo possível, assim, a medida precisa do diâmetro e do comprimento do *stent*, evitando o risco da necessidade de implante de um segundo *stent*, o que aumentaria os custos e os riscos de complicações (15).

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia publicadas em 2008 recomendam o uso do USIC: 1) na avaliação de estenose coronária de grau moderado (50%-70%) à cinecoronariografia (indicação IIa e nível de evidência B); 2) na monitoração rotineira da ICP com implante de *stents* coronários (indicação IIa e nível de evidência A); 3) na avaliação da presença de doença arterial coronária em pacientes submetidos a transplante cardíaco (indicação IIb e nível de evidência C) (16).

Já as diretrizes americanas, publicadas em 2006, recomendam o seu uso: 1) na avaliação do implante de *stent* coronário para análise da aposição e do diâmetro luminal mínimo do *stent* (classe IIa e nível de evidência B); 2) na determinação dos mecanismos de restenose do *stent* para avaliar a melhor estratégia terapêutica (classe IIa e nível de evidência B); 3) na avaliação de obstrução coronária em local de difícil definição pela angiografia, mas onde há suspeita de estenose significativa (classe IIa e nível de evidência C); 4) na avaliação de resultado angiográfico subótimo após ICP (classe IIa e nível de evidência C); 5) no estabelecimento da presença e da distribuição de calcificação coronária nos pacientes que serão submetidos a aterectomia rotacional (classe IIa e nível de evidência C); 6) na determinação da localização e distribuição circunferencial da placa naqueles submetidos a

aterectomia direcional (classe IIa e nível de evidência B); 7) na determinação da extensão da aterosclerose em pacientes com sintomas anginosos característicos e com exame funcional positivo para isquemia miocárdica, mas sem obstruções significativas à angiografia (classe IIb e nível de evidência C); 8) na avaliação das características da placa e do diâmetro do vaso para selecionar o dispositivo ideal para a revascularização percutânea (classe IIb e nível de evidência C); 9) no diagnóstico da doença arterial coronária após o transplante cardíaco (classe IIb e nível de evidência C) (17).

Apesar da sua importância no aperfeiçoamento da técnica das diferentes modalidades de ICP, este método diagnóstico não é utilizado rotineiramente nem no diagnóstico, nem como adjuvante na intervenção. Em parte, devido ao aumento dos custos e do tempo para sua execução, mas, sobretudo, devido aos controversos resultados dos vários estudos que não demonstraram de maneira clara e incontestável que o uso rotineiro do USIC é capaz de melhorar o prognóstico de pacientes tratados percutaneamente.

Existem vários estudos na literatura avaliando uma mesma questão, desafiando médicos e gestores a identificar e a considerar todas as evidências disponíveis. Os pesquisadores têm reconhecido este problema e aceitado o desafio, preparando revisões sistemáticas e, quando possível, meta-análises. Entretanto, aqueles que estavam sobrecarregados pelo número de estudos enfrentam agora uma pletora de revisões sistemáticas e meta-análises sobre um mesmo tema. Estas revisões variam em qualidade e em escopo, frequentemente apresentando conclusões diferentes. Nesse cenário, o próximo passo lógico e apropriado seria conduzir revisões de revisões sistemáticas (18;19), permitindo separá-las e contrastá-las, fornecendo a evidência necessária para tomada de decisão clínica.

REFERÊNCIAS

1. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987 May 28;316(22):1371-5.
2. Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel RJ. Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human coronary artery stenosis: an in vivo intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jun;27(7):1571-6.
3. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997 Apr 1;95(7):1791-8.
4. Nissen SE, Gurley JC. Application of intravascular ultrasound for detection and quantitation of coronary atherosclerosis. *Int J Card Imaging*. 1991;6(3-4):165-77.
5. Schaar JA, van der Steen AF, Mastik F, Baldewsing RA, Serruys PW. Intravascular palpography for vulnerable plaque assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C86-91.
6. Yock Pea. Intravascular two-dimensional catheter ultrasound: initial clinical studies. *Circulation*. 1988;78:11-21.
7. 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 Mar 15;91(6):1676-88.
8. Goods CM, Al-Shaibi KF, Yadav SS, Liu MW, Negus BH, Iyer SS, *et al*. Utilization of the coronary balloon-expandable coil stent without anticoagulation or intravascular ultrasound. *Circulation*. 1996 May 15;93(10):1803-8.
9. Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattan S, *et al*. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation*. 1996 Oct 1;94(7):1519-27.

10. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, *et al.* Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation*. 1999 Jul 20;100(3):256-61.
11. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ, Pichard AD, *et al.* One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Sep;34(3):707-15.
12. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, *et al.* Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J*. 1998 Aug;19(8):1214-23.
13. Berry E, Kelly S, Hutton J, Lindsay HS, Blaxill JM, Evans JA, *et al.* Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2000;4(35):1-117.
14. 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 Jul;59(3):314-21.
15. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, *et al.* Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Sep 14;294(10):1215-23.
16. Mattos LA LNP, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008;16 (supl.2):9 - 88.

17. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, *et al.* ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: 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). *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):e1-121.
18. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol* 2011;11(1):15.
19. Becker LOA. Overviews of reviews. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.0.02 [updated September 2009] ed. The Cochrane Collaboration; 2009.

II Artigo

O ultrassom intracoronário traz benefícios clínicos para pacientes submetidos a implante de *stent* convencional? Análise crítica de uma meta-análise.

Lodi-Junqueira, L.; Sousa, M.R.; Paixão, L.C.; Kelles, S.M.B.; Amaral, C.F.S.; Ribeiro, A.L.P.

Pesquisadores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Correspondência:

Lucas Lodi-Junqueira

Rua Assunção, 535 / 501 – Sion – Belo Horizonte, MG – Brasil

CEP: 30320-020

E-mail: lucaslodi@yahoo.com.br

RESUMO

Contexto: O ultrassom intracoronário (USIC) tem contribuído para o avanço tecnológico da cardiologia intervencionista, mas seu papel na intervenção coronária percutânea (ICP) ainda é controverso. Existem duas meta-análises e uma revisão sistemática sobre o assunto com resultados conflitantes. A fragilidade metodológica de algumas revisões leva à necessidade de reavaliá-las por meio de revisões de revisões sistemáticas, tentando minimizar os vieses ou deixando-os evidentes para a tomada de decisão do clínico e do gestor.

Delineamento: Revisão sistemática seguida por meta-análise baseada na intenção de tratar.

Objetivos: 1) Avaliar o papel adjuvante do USIC na ICP com implante de *stent* convencional, no que diz respeito à redução de morte, de infarto agudo do miocárdio (IAM) não-fatal e de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM). 2) Analisar os resultados da meta-análise publicada por Parise *et al.*, revendo sua validade e buscando explicações para as divergências nos resultados encontrados.

Fonte de dados: Busca eletrônica nas bases de dados PubMed e Embase e busca manual em lista de referências de artigos relevantes.

Seleção dos estudos: Foram incluídos estudos aleatorizados e controlados publicados até abril de 2011, que compararam a ICP com implante de *stent* convencional com e sem auxílio do USIC, com tempo de seguimento clínico de, no mínimo, seis meses, e que avaliaram os desfechos clínicos morte, IAM não-fatal e combinado de ECAM.

Extração dos dados: Dois revisores independentes realizaram a extração dos dados a partir de uma estratégia de busca sensível e selecionaram os artigos de acordo com os critérios de inclusão, com adjudicação de um terceiro revisor em caso de discordância.

Resultados: Foram incluídos cinco estudos, totalizando 1754 pacientes. Quando comparados os grupos de pacientes que realizaram ICP guiado pelo USIC com aqueles que realizaram ICP guiado por angiografia, não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos morte (OR= 1,86; IC 95%= 0,88 a 3,95; p= 0,10), IAM não-fatal (OR= 0,65; IC 95%= 0,27 a 1,58; p= 0,35) e ECAM (OR= 0,74; IC 95%= 0,49 a 1,13; p= 0,16). Refazendo os cálculos da meta-análise publicada por Parise *et al.* para o desfecho combinado de ECAM, observou-se que a análise do gráfico *Funnel Plot*, os testes de Egger e *Trim and Fill* e os cálculos da meta-análise cumulativa por ordem inversa de tamanho amostral e pelo método de *One Study Removed* sugerem fortemente a presença de viés de publicação assim como a força de pequenos estudos. Além disso, há grande heterogeneidade entre os estudos analisados.

Conclusões: A presente meta-análise não mostrou benefício do uso do USIC como adjuvante terapêutico na ICP com implante de *stent* convencional em nenhum dos desfechos clínicos analisados. Com relação aos dados publicados por Parise *et al.*, foram observados problemas metodológicos significativos. Suas conclusões, portanto, devem ser analisadas com cautela.

Palavras-chave: angioplastia, intervenção coronária percutânea, ultrassom intravascular, ultrassom intracoronário, meta-análise, viés.

ABSTRACT

Context: Intravascular ultrasound (IVUS) has contributed to technology improvement in interventional cardiology, but its role in percutaneous coronary interventions (PCI) is still controversial, despite several meta-analysis published so far. Conducting reviews of systematic reviews has turned to be imperative, to divide and to contrast them, trying to minimize the bias, showing the evidence to clinical decision making.

Design: Systematic review followed by meta-analysis based on intention to treat.

Objectives: 1) To evaluate the role of IVUS-guided PCI with bare metal stent (BMS) implantation in reducing death, non-fatal myocardial infarction (MI) and the combined outcome of major cardiovascular adverse events (MACE). 2) To analyze the results of the meta-analysis published by Parise *et al.*, reviewing its validity and searching for possible explanations for discrepancy in the results.

Data sources: Computerized search of PubMed and Embase databases and manual search in reference lists.

Study selection: Randomized clinical trials published until April 2011, comparing IVUS-guided PCI with BMS implantation with angiography-guided PCI, with at least six months of follow-up, with computed relevant clinical outcomes: death, non-fatal MI and MACE.

Data extraction: Two independent reviewers performed data extraction by a sensitive search, including articles that followed the inclusion criteria with adjudication by the remainder of the investigators in cases of disagreement.

Results: Five studies and 1754 patients were included. Comparing both IVUS-guided and angio-guided PCI, there were no differences regarding death (OR= 1.86; 95%CI= 0.88 to 3.95; p= 0.10), non-fatal MI (OR= 0.65; 95%CI= 0.27 to 1.58; p= 0.35) and MACE (OR= 0.74; 95%CI= 0.49 to 1.13; p= 0.16). Analyzing the data from the meta-analysis of Parise *et al.* for MACE, we observed that the Funnel Plot, the Egger Test and the Trim and Fill Test strongly suggest publication bias and the cumulative analysis by sample size inverted order and the One Study Removed Method show the strength of the small studies in a meta-analysis. Additionally, we can see great heterogeneity between the studies.

Conclusions: This meta-analysis was not able to prove benefit on IVUS-guided PCI comparing with angio-guided PCI in none of the relevant clinical outcomes evaluated. Regarding the published results from Parise *et al.*, we observed significant methodological problems. Therefore, their results should be analyzed with caution.

Keywords: angioplasty, percutaneous coronary intervention, intravascular ultrasound, intracoronary ultrasound, meta-analysis, bias.

1 Introdução

Existem vários estudos na literatura avaliando uma mesma questão, desafiando médicos e gestores a identificar e a considerar todas as evidências disponíveis. Os pesquisadores têm reconhecido esse problema e aceitado o desafio, preparando revisões sistemáticas e, quando possível, meta-análises. Entretanto, aqueles que estavam sobrecarregados pelo número de estudos enfrentam agora uma plethora de revisões sistemáticas e meta-análises sobre um mesmo tema. Estas revisões variam em qualidade e em escopo, frequentemente apresentando conclusões diferentes. Nesse cenário, o próximo passo lógico e apropriado seria conduzir revisões de revisões sistemáticas (1;2), para reavaliá-las de modo a se obter a evidência necessária para a tomada de decisão clínica.

Desde os primeiros estudos publicados em 1989 (3-6), o ultrassom intracoronário (USIC) tem sido amplamente empregado em pesquisas clínicas, com uma grande contribuição para o avanço tecnológico da cardiologia intervencionista (7). Como instrumento diagnóstico, o USIC é utilizado na avaliação de pacientes com lesões coronárias consideradas moderadas à angiografia, principalmente naquelas localizadas no tronco de coronária esquerda (8;9), bem como na avaliação de lesões longas, de lesões em vasos de fino calibre ou em bifurcações, ou ainda na avaliação de reestenose intra-*stent* (10;11). Como método adjuvante na intervenção coronária percutânea (ICP), o USIC é útil na análise inicial da lesão (extensão, morfologia e calcificação) para escolha correta da técnica e dos materiais, além da verificação pós-procedimento de dissecção intimal e dos critérios de implante otimizado do *stent*: boa expansibilidade, boa aposição e boa simetria (12). Teoricamente, tais vantagens reduziriam o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM), à custa de menores taxas de reestenose e de trombose de *stent*. Entretanto, ainda há uma grande incerteza do seu real benefício na prática clínica.

A primeira revisão sistemática publicada avaliou o uso do USIC na ICP, bem como a sua custo-efetividade, não encontrando evidências de benefício do seu uso para o desfecho combinado de ECAM (13). Em meta-análise publicada posteriormente, envolvendo pacientes em que a ICP foi guiada pelo USIC, não se observou redução das taxas de óbito ou infarto agudo do miocárdio (IAM), mas houve diminuição das taxas de nova revascularização e de reestenose angiográfica após seis meses de seguimento (14). Este resultado foi corroborado por outra meta-análise publicada recentemente, que sugere melhora dos resultados agudos pós-procedimento (maior diâmetro luminal mínimo), além

de redução nas taxas de reestenose angiográfica, de nova revascularização e do desfecho combinado de ECAM, sem efeito sobre as taxas de morte e IAM não-fatal durante seguimento de seis meses a 2,5 anos (15).

Frente à literatura ainda controversa sobre o tema, respondendo à demanda do Ministério da Saúde e do Ministério de Ciência e Tecnologia, realizou-se uma meta-análise com o objetivo de avaliar o papel adjuvante do USIC na ICP com implante de *stent* convencional em relação à redução de desfechos clínicos maiores (morte, IAM não-fatal e ECAM). Além disso, procedeu-se à revisão crítica da meta-análise publicada recentemente por Parise *et al.* (15), analisando sua validade e buscando explicações para as divergências nos resultados encontrados.

2 Métodos

2.1 Estratégia de pesquisa

Foi realizada pesquisa eletrônica nas bases de dados PubMed e Embase, utilizando os termos *Myocardial Ischemia*, *Ischemic Heart Disease*, *Acute Coronary Syndrome*, *Angina*, *Coronary Disease*, *Coronary Artery Disease*, *Coronary Occlusion*, *Coronary Thrombosis* e *Myocardial Infarction*, em associação aos termos *Interventional Ultraso**, *Intravascular Ultraso**, *Intracoronary Ultraso**, *IVUS* e *ICUS*. Foi ainda realizada busca manual por artigos potenciais citados em meta-análises anteriores e em artigos de revisão ou naqueles considerados relevantes pelos revisores. A pesquisa eletrônica, que avaliou artigos incluídos nessas bases até abril de 2011, não foi limitada por data de publicação e nem por língua.

2.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram definidos previamente, antes da busca na literatura. Para a análise final, foram incluídos apenas estudos aleatorizados e controlados, que compararam as intervenções coronárias percutâneas com implante de *stent* convencional guiadas peloUSIC com aquelas guiadas pela angiografia (padrão-ouro), com tempo de seguimento clínico de, no mínimo, seis meses, e que tivessem computado eventos clínicos relevantes: morte, IAM não-fatal e o desfecho combinado de ECAM (morte, IAM não-fatal ou nova revascularização). Por nova revascularização, levou-se em conta qualquer relato da realização de novo procedimento (cirúrgico ou percutâneo), independente da lesão e do vaso tratados.

2.3 Seleção dos estudos

Os artigos encontrados pela estratégia de busca tiveram seus títulos e resumos analisados de forma independente por dois revisores (LCP, LLJ). A partir de uma busca sensível, foram selecionados todos os artigos onde houve menção aoUSIC. Procedeu-se à leitura desses artigos na íntegra, sendo incluídos aqueles que atendiam os critérios de inclusão previamente estabelecidos e que respondiam à questão em estudo. Discordâncias entre os

revisores foram resolvidas por consenso. Se o consenso não fosse obtido, um terceiro revisor (ALPR) definiria a inclusão do estudo.

2.4 Análise Estatística

A meta-análise baseada na intenção de tratar, que se seguiu à revisão sistemática, foi realizada com o *software Comprehensive Meta-Analysis* (versão 2.2.048), com análise por modelo com efeitos aleatórios. A análise de heterogeneidade entre os estudos foi estimada pela estatística I^2 .

Para a avaliação da presença de viés de publicação, foram elaborados os gráficos de dispersão em funil (*Funnel Plot*). Essa análise parte do pressuposto que o tamanho da amostra é o mais forte correlato do viés de publicação (16). Neste gráfico, o eixo vertical mostra o número de pacientes em cada estudo ou sua variância e o eixo horizontal mostra o tamanho do efeito. Quanto maior a amostra, menor a variabilidade dos resultados, representado na porção mais estreita do funil. O viés de publicação normalmente ocorre porque estudos com grandes amostras tendem a ser incluídos independentemente do seu resultado e aqueles com amostras menores têm maior chance de serem publicados e incluídos na análise apenas quando mostram um efeito positivo no tratamento, ocasionando correlação invertida entre o tamanho da amostra e o tamanho do efeito. Se a meta-análise incluísse todos os estudos relevantes sobre o tema, esperar-se-ia que o gráfico *Funnel Plot* fosse simétrico. Ao passo que, se fosse assimétrico, haveria uma chance de que existirem outros estudos que não foram incluídos na análise. O teste *Trim (remove) and Fill* (preencher), desenvolvido por Duval e Tweedie, remove os estudos pequenos positivos e, em seguida, insere estes estudos e seus correlatos teóricos, recalculando o efeito combinado (17).

Além da análise gráfica, realizou-se o Teste de Egger, que utiliza a precisão (o inverso do erro padrão) para predizer o efeito padronizado (*standardized effect*). Esta abordagem oferece a vantagem de analisar o impacto de vários fatores simultaneamente no tamanho do efeito do tratamento (16).

Estudou-se, ainda, o efeito de pequenos estudos por meio da análise cumulativa por ordem inversa de tamanho de amostra e da técnica *One Study Removed*.

3 Resultados

3.1 Busca na literatura

Foram identificados 4247 artigos no PubMed e 869 artigos no Embase, sendo que oito estudos foram selecionados conforme os critérios de inclusão pré-definidos (Figura 1) (18-26). Após leitura dos textos na íntegra, foram excluídos três estudos (Gaster *et al.*, Estudo SIPS e Mueller *et al.*) que utilizaram a técnica de *provisional stenting* (19;25;26), que se encontra em desuso devido à sua maior taxa de reestenose (27). Essa técnica consiste em implantar o *stent* somente se, após a angioplastia por balão, o resultado angiográfico não for bom. A Tabela 1 sumariza as características clínicas e angiográficas dos pacientes incluídos nos estudos selecionados.

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos

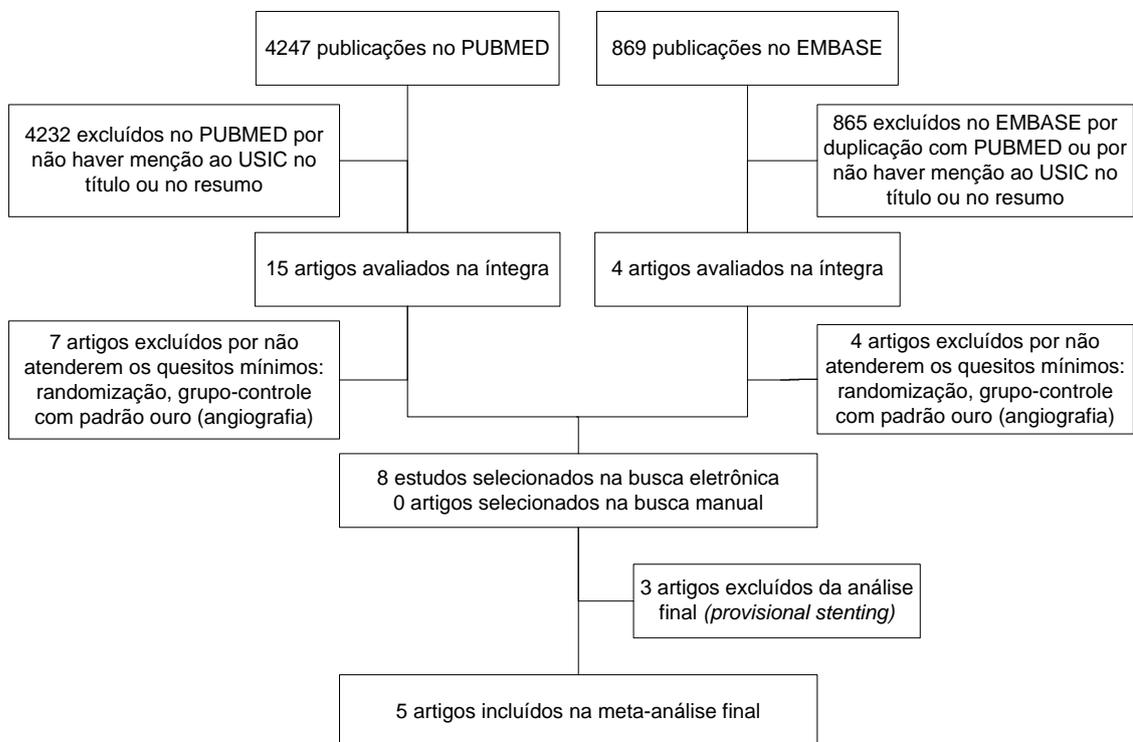


Tabela 1: Características dos pacientes

Estudos	DIPOL		AVID		RESIST		TULIP		OPTICUS	
	USIC	Angio	USIC	Angio	USIC	Angio	USIC	Angio	USIC	Angio
<i>Características demográficas</i>										
Pacientes	83	80	369	375	79	76	73	71	273	275
Idade (anos)	56 ± 8	54 ± 8	62 ± 12	63 ± 11	57 ± 10	56 ± 12	63 ± 10	61 ± 10	60,1 ± 10	61,5 ± 9,5
Sexo masculino (%)	71	73	73	68	86	93	71	72	77	78
Tabagismo (%)	47	52	-	-	55	51	40	43	0,69	0,66
IAM prévio (%)	44	40	35	29	54	48	-	-	0,32	0,32
CRVM prévia (%)	-	-	18	20	-	-	-	-	0,03	0,04
ICP prévia (%)	-	-	24	25	-	-	-	-	0,2	0,2
Diabetes (%)	10	11	15	17	9	8	21	16	0,17	0,17
Dislipidemia (%)	47	40	40	44	54	52	62	61	0,61	0,67
Hipertensão arterial (%)	-	-	46	45	24	26	30	27	0,48	0,52
Fração de Ejeção do VE (%)	52 ± 9	48 ± 10	53 ± 13	55 ± 13	51 ± 9	53 ± 13	-	-	56,5 ± 14	57,7 ± 14,3
<i>Características angiográficas</i>										
<i>Vaso alvo (%):</i>										
- DA	41	46	40	37	48	47	39	38	51	50
- CX	26	24	15	18	11	11	10	21	18	14
- CD	33	30	35	32	41	42	51	41	30	35
- TCE	-	-	0,8	0,5	-	-	-	-	-	-
Comprimento da lesão (mm)	N/D	N/D	13,0 ± 7,7	13,3 ± 9,2	7,7 ± 3,5	8,0 ± 4,0	27,0 ± 9	29,0 ± 10	11,9 ± 5,1	11,6 ± 5,5
Diâmetro de referência (mm)	3,21 ± 0,64	3,19 ± 0,59	3,05 ± 0,64	3,00 ± 0,54	3,0 ± 0,64*	2,89 ± 0,54*	2,95 ± 0,57	2,96 ± 0,53	2,97 ± 0,53	3,01 ± 0,51
Lesão tipo B2 ou C pela ACC/AHA (%)	13	10	N/D	N/D	43	48	100	100	76	78
<i>Pré-procedimento:</i>										
- Diâmetro Luminal Mínimo (mm)	0,97 ± 0,33	0,95 ± 0,32	1,11 ± 0,5	1,09 ± 0,47	0,96 ± 0,37	1,02 ± 0,44	1,02 ± 0,42	0,99 ± 0,41	0,96 ± 0,35	0,99 ± 0,34
- Grau de estenose (%)	69,7 ± 14,2	70,2 ± 11,4	63,4 ± 14,1	63,5 ± 14,3	65,0 ± 11,0	64,0 ± 12,0	65,0 ± 13,0	65,0 ± 10,0	67,6 ± 11,2	66,7 ± 10,1
<i>Pós-procedimento:</i>										
- Diâmetro Luminal Mínimo (mm)	3,34 ± 0,55	3,06 ± 0,52	2,93 ± 0,55	2,87 ± 0,48	2,48 ± 0,43	2,46 ± 0,46	3,01 ± 0,40	2,80 ± 0,31	3,02 ± 0,49	2,91 ± 0,41
- Grau de estenose (%)	3,4 ± 2,9	8,9 ± 5,4	N/D	N/D	19,0 ± 10,0	19,0 ± 9,0	12,0 ± 7,0	13,0 ± 9,0	2,8 ± 7,8	6,0 ± 8,0

* Para o Estudo RESIST, calculamos a média entre eles para fins de comparação com os outros estudos.

3.2 Análise qualitativa dos estudos

Os cinco estudos incluídos na análise final possuem diferenças significativas entre si (Tabela 2).

A maioria dos estudos excluiu pacientes com lesões longas (maiores que 15 ou 25 mm) (18;20;24), que corresponde a uma das indicações atuais do uso adjuvante de USIC na ICP (10;28;29). Ao contrário, o Estudo TULIP excluiu aqueles com lesão focal (menor que 20 mm de extensão). Todos, com exceção do Estudo AVID, excluíram pacientes com quadro atual ou passado recente de síndrome coronariana aguda (SCA).

No estudo RESIST, a randomização só foi feita após o procedimento, o que pode ter gerado viés de seleção. Já no estudo AVID, mesmo fazendo a randomização pré-procedimento, a análise pelo USIC só foi realizada após o implante do *stent*, excluindo a análise inicial da lesão alvo (10).

Outra diferença entre os estudos refere-se aos critérios de implante otimizado do *stent*, bem como sua taxa de sucesso. Apenas o estudo OPTICUS utilizou os critérios atuais propostos pelo estudo MUSIC (12), que, por serem mais rígidos, são mais difíceis de serem alcançados, sendo, portanto, um dos motivos da grande variância nas taxas de sucesso do procedimento (de 56% a 96%).

Quanto ao seguimento dos pacientes, a maioria realizou a avaliação angiográfica (seguimento angiográfico) após seis meses (20;22;24).

Outro aspecto que mostra a diferença dos estudos é a variabilidade no critério utilizado para o desfecho combinado de ECAM. No estudo AVID, a composição desse desfecho não foi explicitada. Já o estudo RESIST não analisou o desfecho IAM. No estudo TULIP, o desfecho combinado de ECAM incluiu, além de morte e IAM não fatal, a revascularização da lesão alvo guiada por isquemia (TLR clínica), ou seja, a realização de nova revascularização no local da lesão tratada anteriormente (reestenose) nos pacientes que desenvolveram sintomas anginosos ou isquemia miocárdica comprovada por exames não-invasivos. Nos demais estudos, no desfecho combinado de ECAM, o critério de nova revascularização foi mais abrangente, incluindo a realização de cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) ou nova ICP por qualquer motivo (18;20;21;24).

Tabela 2: Características dos estudos

	DIPOL	AVID	RESIST	TULIP	OPTICUS
Período	2000 a 2002	1995 a 1998	1995 a 1997	1991 a 2001	1996 a 1998
Randomizado	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
- Cego?	Sim	Sim	N/D	N/D	Sim
- Quando?	Pré-procedimento	Pré-procedimento	Pós-procedimento	Pré-procedimento	Pré-procedimento
Análise por Intenção de Tratar	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Critérios de Exclusão:					
- Lesões Longas	Sim (>25 mm)	Não	Sim (>15 mm)	Não	Sim (>25mm)
- Bifurcação	Sim	Não	Não	Sim	Sim
- Tronco de Coronária Esquerda	Sim	Sim	Não	Não	Sim
- Oclusão Crônica	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
- Síndrome Coronária Aguda recente	Sim	Não (exceto IAM c/ Fluxo TIMI grau <3)	Sim	Sim	Sim
- Vasos finos:	Sim ($\leq 2,75$ mm)	Sim (<2,5 mm)	Sim (<3 mm)	Sim (<3 mm)	Sim (< 2,5 mm)
- Outras	Idade < 18 e > 70 anos; calcificação extensa, lesão em ponte safena	Idade > 18 anos; Dissecção não recoberta; vasos calibrosos (>3,25 mm)	CRVM prévia	Lesões focais (<20mm) ou ostiais	
USIC pré-procedimento	Sim	Não	Não	Sim	Sim
USIC pós-procedimento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Critério de sucesso pelo USIC	CSA stent / CSA média > 80% + Aposição completa + CSA stent > 7,5mm ²	CSA stent / CSA distal > 90% + Aposição total + Ausência de dissecção	CSA stent/ CSA média > 80%	MLD stent/ MLD médio > 80% + Aposição completa + CSA stent \geq CSA distal	Estenose < 10% e Critérios MUSIC
- Sucesso USIC (%)	96	63	61	89	82,2 / 56 (MUSIC)
Seguimento Clínico (meses):	6	12	18	12	12
Seguimento Angiográfico (meses):	6 ¹		6 (com USIC)	6	6
Eventos cardiovasculares maiores (ECAM):	Morte, IAM não fatal e nova revascularização ²	Sem critérios explícitos	Morte e nova revascularização ²	Morte, IAM não fatal e TLR clínica	Morte, IAM não fatal e nova revascularização ²

N/D - Dado não disponível; CSA (Cross Sectional Area) - Área seccional; MLD - Diâmetro Luminal Mínimo; TLR clínica - Revascularização da lesão alvo guiada por isquemia.

¹ - Seguimento angiográfico a critério do médico responsável. Realizado em 87,9% do grupo guiado pelo USIC e 83,7% do grupo guiado pela angiografia.

² - CRVM ou nova ICP por qualquer motivo.

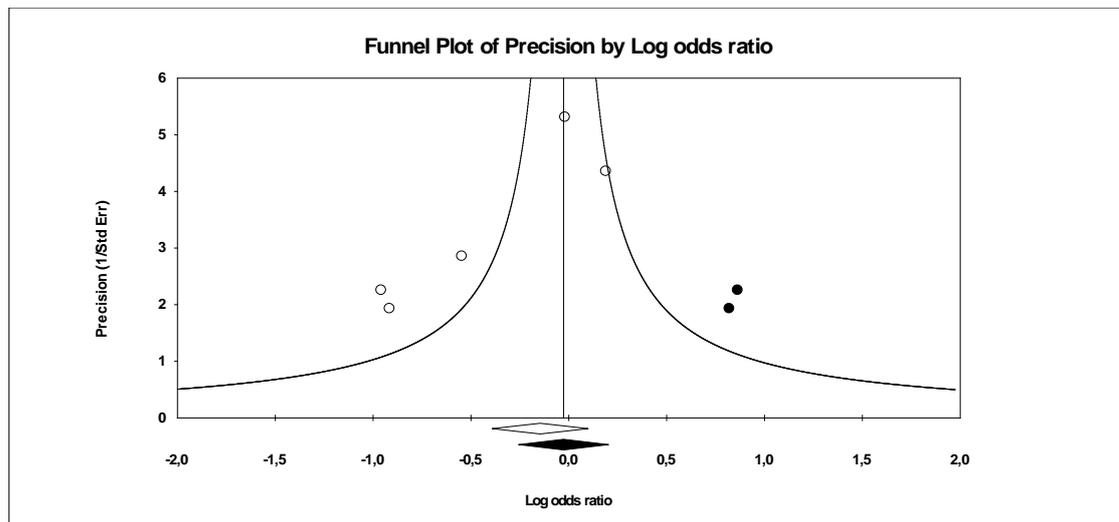
3.3 Heterogeneidade

O cálculo da heterogeneidade entre os estudos revelou valores intermediários nos desfechos IAM não-fatal ($I^2 = 48,82\%$) e ECAM ($I^2 = 57,38\%$). Para o desfecho óbito, não foi evidenciada heterogeneidade entre eles ($I^2 = 0\%$).

3.4 Viés de publicação

Avaliou-se ainda a possível presença de viés de publicação para o desfecho combinado de ECAM, devido à discrepância deste resultado frente a outras meta-análises publicadas anteriormente (14;15). Tanto a análise do gráfico *Funnel Plot*, quanto os Testes de Egger ($B_0 = -3,43$; IC 95% = -6,40 a -0,47; $t = 3,69$; $df = 3$; p [unicaudal] = 0,02) e *Trim and Fill* (OR observado = 0,74 e IC 95% = 0,49 a 1,13; imputados dois estudos - OR ajustado = 0,93 e IC 95% = 0,60 a 1,44) (Figura 2), sugerem a presença de viés de publicação.

Figura 2: Teste *Trim and Fill* – o *Funnel Plot* mostra os estudos observados (círculos brancos) e os estudos imputados (círculos pretos), além do seu efeito combinado observado (diamante branco) e do seu efeito combinado ajustado (diamante preto).



3.5 Resultados da meta-análise

Os cinco estudos incluídos totalizaram 1754 pacientes, sendo 50% (877 pacientes) em cada grupo. Foram analisados apenas desfechos clinicamente relevantes, sendo que, em nenhum deles, foi observada diferença estatisticamente significativa entre o grupo guiado peloUSIC e o grupo guiado pela angiografia (Tabela 3): morte (OR= 1,86; IC 95%= 0,88 a 3,95; p= 0,10) (Figura 3-A), IAM não-fatal (OR= 0,65; IC 95%= 0,27 a 1,58; p= 0,35) (Figura 3-B) e ECAM (OR= 0,74; IC 95%= 0,49 a 1,13; p= 0,16) (Figura 3-C).

Observa-se ainda

Tabela 3: Desfechos clínicos

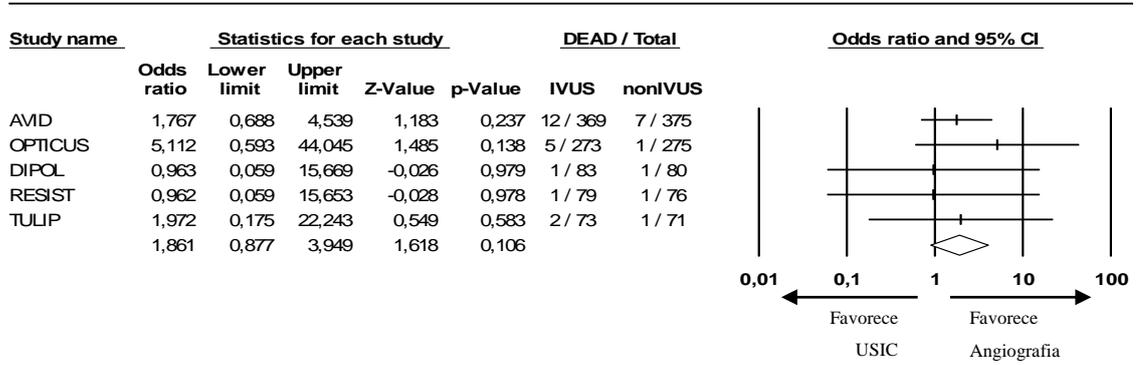
Estudos	DIPOL		AVID		RESIST		TULIP		OPTICUS		Total	
	USIC	Angio	USIC	Angio	USIC	Angio	USIC	Angio	USIC	Angio	USIC	Angio
Pacientes - n	83	80	369	375	79	76	73	71	273	275	877	877
Morte - n (%)	1 (1,2)	1 (1,3)	12 (3,3)	7 (1,9)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,7)	1 (1,4)	5 (1,8)	1 (0,36)	21 (2,4)	11 (1,3)
IAM não fatal - n (%)	1 (1,2)	4 (5)	25 (6,8)	19 (5,1)	N/D	N/D	1 (1,4)	5 (7,0)	6 (2,2)	10 (3,6)	33 (4,1) ¹	38 (4,7) ¹
ECAM - n (%)	6 (7,2)	13 (16,2)	68 (18,4)	70 (18,7)	20 (25,3)	28 (36,8)	9 (12,3)	19 (26,8)	49 (17,9)	42 (15,3)	152 (17,3)	172 (19,6)

ECAM - Eventos cardiovasculares adversos maiores

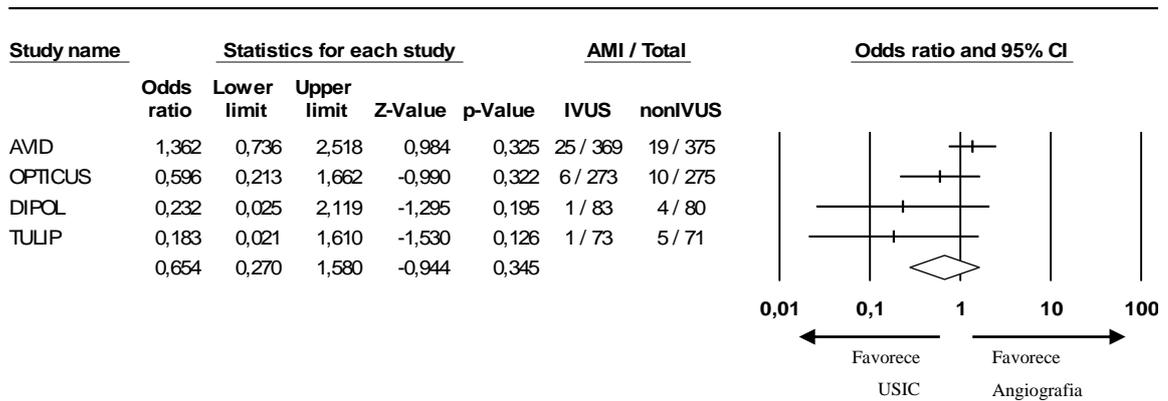
¹: A análise de IAM não fatal exclui o Estudo RESIST, onde este desfecho não foi calculado.

Figura 3: Meta-análise por desfechos (efeitos aleatórios).

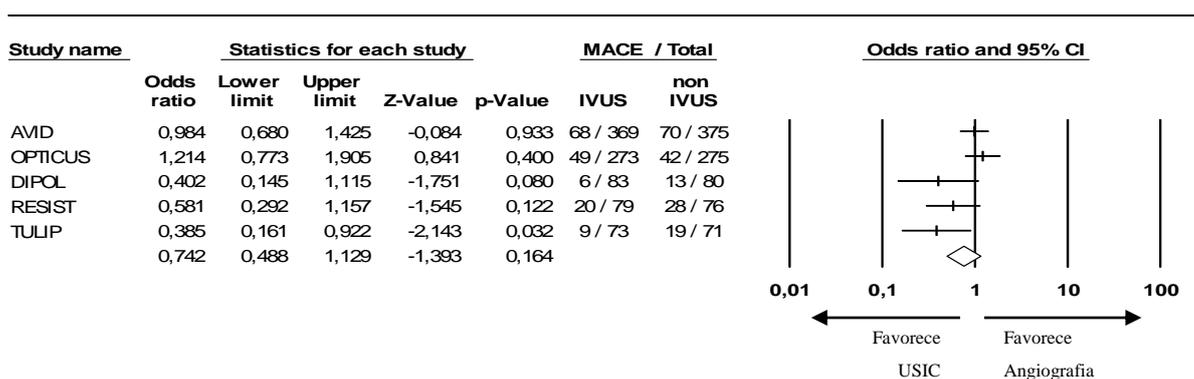
A – Morte



B – IAM



C – ECAM



3.6 Reanalizando dados já publicados

Avaliando a discrepância do resultado do desfecho combinado de ECAM encontrado em nossa análise, os cálculos da meta-análise de Parise *et al.* (15) foram refeitos utilizando os mesmos sete estudos selecionados por eles (Figura 4). Dentre estes, apenas dois (Gaster *et al.* e Estudo SIPS) não entraram na presente seleção, por utilizarem a técnica de *provisional stenting*, como já explicado anteriormente (19;25).

A análise do gráfico *Funnel Plot*, juntamente com os testes de Egger ($B_0 = -3,66$, IC 95% = -5,54 a -1,78, $t=5,01$, $df=5$, p [unicaudal] = 0,002) e *Trim and Fill* (OR observado = 0,70 e IC 95% = 0,50 a 0,98; imputados três estudos - OR ajustado = 0,89 e IC 95% = 0,62 a 1,27), sugerem fortemente a presença de viés de publicação (16;17).

Procedemos ao ordenamento dos estudos, do maior para o menor tamanho de amostra, e realizamos uma meta-análise cumulativa por ordem inversa de tamanho amostral: pode-se observar que a mesma só se tornou positiva quando foi incluído o último e menor estudo (Figura 5). É plausível supor que, ao encontrar apenas um estudo não publicado com pequeno tamanho amostral e com resultado negativo, o efeito dessa meta-análise tornar-se-ia nulo. Para corroborar esta observação, utilizou-se o Método de *One Study Removed*, em que foi constatado que basta remover um dos estudos menores para tornar a meta-análise neutra (Figura 6).

Figura 4: Análise original publicada por Parise *et al.* – Desfecho composto ECAM. (15)

Análise combinada incluindo todos os sete estudos. As linhas mostram as análises individuais de cada estudo.

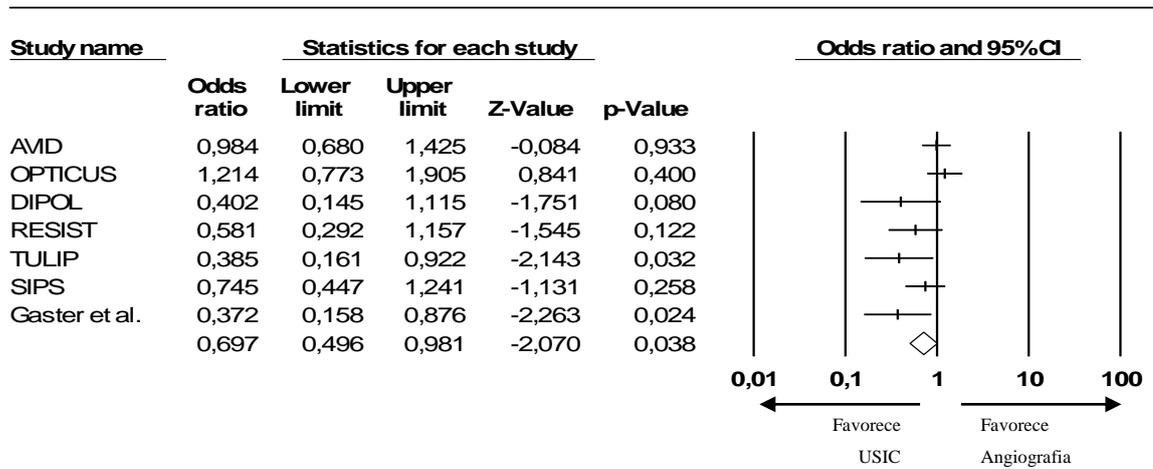


Figura 5: Meta-análise cumulativa por ordem inversa de tamanho amostral.

A análise combinada na linha onde se lê o nome do estudo inclui o mesmo e aqueles das linhas acima.

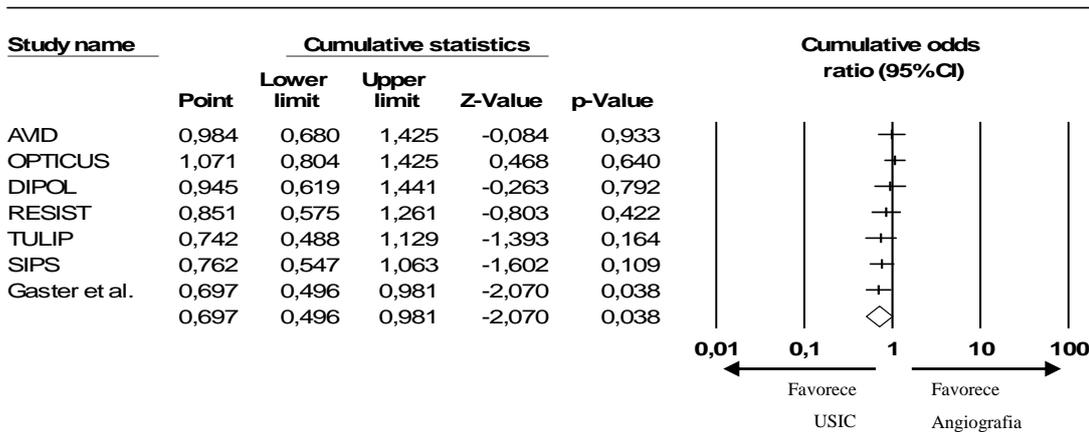
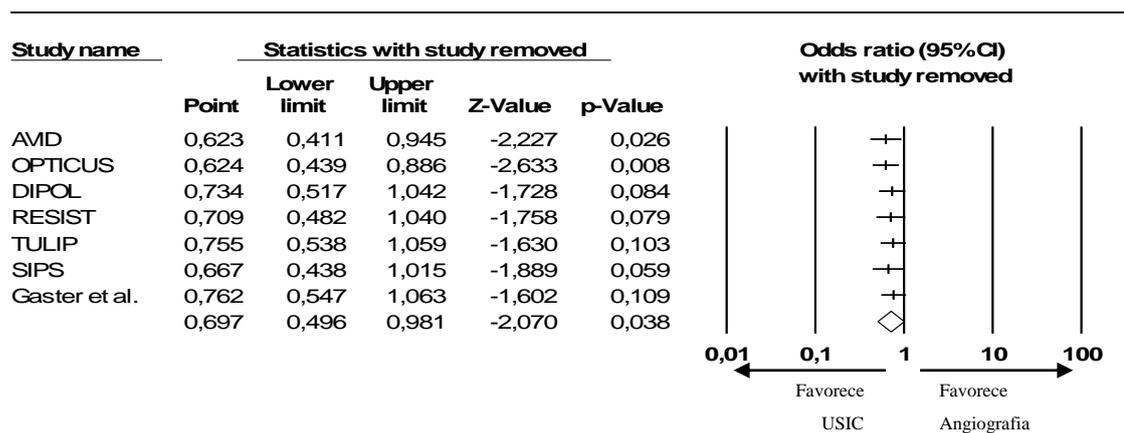


Figura 6: Método de *One Study Removed*.

A análise combinada realizada na linha onde se lê o nome do estudo exclui o mesmo do cálculo.



4 Discussão

4.1 Diferenças entre os estudos

Como observado, os cinco estudos possuem diferenças significativas entre si, capazes de produzir desfechos completamente diferentes em outro contexto. Por exemplo, a exclusão de pacientes com quadro de SCA pode ter levado a uma redução da taxa de eventos adversos pós-procedimento (30-33). Ainda neste ponto, a não realização da análise ultrassonográfica da lesão pré-procedimento no estudo AVID excluiu uma fase importante do método, já que uma das funções doUSIC é auxiliar a escolha da técnica e do tamanho do *stent* a serem utilizados (10). Outra divergência diz respeito aos critérios de implante otimizado do *stent*, sendo que apenas o estudo OPTICUS utilizou os critérios atuais preconizados pelo estudo MUSIC (12), os quais poderiam garantir uma menor taxa de ECAM pós-procedimento (34). Com relação ao seguimento angiográfico, realizado na maioria dos estudos, pode-se esperar uma maior taxa de nova revascularização nestes grupos, devido ao “reflexo óculo-estenótico” (35), descrito por Eric J. Topol para demonstrar a predisposição dos médicos em indicar uma ICP em qualquer obstrução luminal significativa, a despeito da presença ou não de isquemia miocárdica (36). O fato, ainda, da maioria dos estudos ter utilizado um critério mais abrangente de nova revascularização no desfecho combinado de ECAM, pode ter contribuído para a elevação do número de eventos.

4.2 Resumo das evidências

A análise combinada dos dados por meio de meta-análise sugere não haver benefício clínico no uso doUSIC como adjuvante terapêutico durante a ICP com implante de *stent* convencional.

A discrepância dos resultados do desfecho combinado de ECAM no presente estudo em relação àqueles publicados anteriormente por Parise *et al.* (15) deveu-se à diferente seleção dos estudos, já que se excluíram, no primeiro, aqueles em que foi realizada a técnica de *provisional stenting*. Mais importante do que essa diferença foram as análises que sugeriram fortemente a presença viés de publicação em ambas as meta-análises, postulando como definitivo um resultado que pode ser modificado por estudos com amostra

relativamente pequena, capaz de produzir resultado nulo, perpetuando ou amplificando, assim, um aparente efeito benéfico da intervenção (37).

O termo “viés de busca por significância” talvez seja o mais adequado quando se discute sobre vieses, por englobar aqueles onde os resultados “negativos” permanecem não publicados (viés de publicação e viés de relato seletivo de desfechos), aqueles onde resultados “negativos” se tornam “positivos” (viés de relato seletivo de análise) e aqueles onde dados não existentes são apresentados como “positivos” (viés de fabricação) (38;39). Segundo Ioannidis (39), o viés de publicação não é o problema mais prevalente nas meta-análises e, sim, o viés de relato seletivo, afetando análises e desfechos específicos e distorcendo os dados da literatura. No viés de relato seletivo do desfecho, um dado específico com resultado “negativo” é omitido para sua publicação. Fato ainda mais comum é a presença do viés de relato seletivo da análise, em que o resultado “negativo” calculado a partir de um plano de análise pré-determinado é substituído por um resultado “positivo”, conseguido através de uma avaliação *post hoc* dos dados.

Outro grande problema observado é a presença velada de outros interesses que não somente a busca pela verdade científica. Quando o objeto da meta-análise é um produto da indústria, como no presente caso, isto se torna crítico, já que a maioria das pesquisas é conduzida e financiada pelos fabricantes desses produtos (40;41). Existe, inclusive, uma vertente liderada pela Cochrane Collaboration contra o financiamento de revisões sistemáticas pelo fabricante de produtos para intervenções específicas (42).

Após uma década, cerca de um quarto dos efeitos demonstrados pelos estudos aleatorizados mais citados na literatura reduz ou perde totalmente seu valor (43). Normalmente, isto acontece através dos resultados de um único estudo grande e bem conduzido e, apenas depois de refutado o efeito, a meta-análise é realizada, corroborando a nova evidência. Nos poucos casos em que a meta-análise contradisse as evidências, houve grande reação contrária da comunidade científica. Por mais que a meta-análise tenha ganhado prestígio com o passar do tempo, ainda é considerada por muitos como um método auxiliar, sendo aceita sem objeção só quando corroboram o ponto de vista de especialistas ou de políticas públicas (39).

Conduzida de forma correta, sem o financiamento da indústria, com um plano de análise pré-determinado, explicitando conflitos de interesse de cada um dos estudos incluídos na análise combinada, bem como todos os possíveis vieses encontrados, a meta-análise pode

ganhar um maior prestígio e exercer um papel fundamental na mudança (ou na confirmação) de evidências sobre temas relevantes.

4.3 Limitações

A escassez de estudos aleatorizados e controlados, comparando a ICP guiada peloUSIC com a guiada pela angiografia, bem como a exclusão de grupos com lesões específicas (lesões longas, em vasos finos, em bifurcações ou em tronco de coronária esquerda) podem ter mascarado um possível benefício no seu uso. O mesmo ocorre com a exclusão de pacientes com quadro de SCA, em que a taxa de eventos cardiovasculares é maior e a ICP, quando indicada, pode, inclusive, reduzir as taxas de mortalidade (30-32).

O poder estatístico, tanto da presente meta-análise quanto daquela publicada por Parise *et al.* (15), é baixo devido à heterogeneidade entre os estudos e à possibilidade de viés de publicação sugerida pelos testes estatísticos. Para comprovar a existência de viés de publicação, seria necessário averiguar a existência de estudos registrados, mas não publicados, em comissões de ética ou em registros governamentais (por exemplo, www.clinicaltrials.gov), ou em bases de registros de trabalhos apresentados em congressos e não publicados. Existem experiências concretas sobre a mudança de resultado de uma meta-análise quando se agregam resultados pouco divulgados, como foi demonstrado com os estudos sobre a n-acetilcisteína na profilaxia da nefropatia induzida por contraste (37). Pode-se supor, ainda, a presença de outros vieses de busca por significância, mas sua comprovação é ainda mais complexa.

Apesar da falta de evidências robustas na literatura, as diretrizes brasileiras recomendam o uso doUSIC na monitoração rotineira da ICP com implante de *stents* coronários (indicação IIa e nível de evidência A) (44). Já as diretrizes americanas, recomendam o seu uso na avaliação do implante de *stent* coronário para análise da aposição e do diâmetro luminal mínimo do *stent* (classe IIa e nível de evidência B), na avaliação de resultado angiográfico subótimo após a ICP (classe IIa e nível de evidência C), no estabelecimento da presença e da distribuição de calcificação coronária nos pacientes que serão submetidos à aterectomia rotacional (classe IIa e nível de evidência C), na determinação da localização e distribuição circunferencial da placa naqueles submetidos à aterectomia direcional (classe IIa e nível de evidência B) e na avaliação das características da placa e do diâmetro do vaso para

selecionar o dispositivo ideal para a revascularização percutânea (classe IIb e nível de evidência C) (45).

4.4 Conclusão

A escassez de estudos disponíveis, não permite à presente meta-análise mostrar benefício clínico do uso doUSIC como adjuvante terapêutico na ICP com implante de *stent* convencional em nenhum dos desfechos clínicos analisados (morte, IAM não-fatal e ECAM). Os estudos analisados ainda mostraram heterogeneidade considerável entre si, além de um provável viés de publicação.

Na reavaliação dos dados publicados por Parise *et al.*, observaram-se problemas metodológicos significativos, devendo, seus resultados, ser interpretados com cautela devido à grande heterogeneidade entre os estudos e à possível presença de viés de busca por significância.

Até o presente momento, não há evidências para recomendar o uso rotineiro doUSIC para auxílio nas ICP com implante de *stent* convencional.

A realização de estudos em subgrupos específicos poderia mostrar resultados que corroborassem as diretrizes atuais e a prática cotidiana.

5 Financiamento

Esta pesquisa foi realizada por meio de financiamento público do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Edital MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/DECIT nº 067/2009. Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse na elaboração e na apresentação dos dados da presente meta-análise.

REFERÊNCIAS

- (1) Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol* 2011;11(1):15.
- (2) Becker LOA. Overviews of reviews. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.02 [updated September 2009] ed. The Cochrane Collaboration; 2009.
- (3) Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989 Jul;2(4):296-304.
- (4) Gussenhoven WJ, Essed CE, Frietman P, Mastik F, Lancee C, Slager C, et al. Intravascular echographic assessment of vessel wall characteristics: a correlation with histology. *Int J Card Imaging* 1989;4(2-4):105-16.
- (5) Hodgson JM, Graham SP, Savakus AD, Dame SG, Stephens DN, Dhillon PS, et al. Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over-the-wire ultrasound catheter system. *Int J Card Imaging* 1989;4(2-4):187-93.
- (6) Roelandt JR, Serruys PW, Bom N, Gussenhoven WG, Lancee CT, ten HH. Intravascular real-time, two-dimensional echocardiography. *Int J Card Imaging* 1989;4(1):63-7.
- (7) 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 Mar 15;91(6):1676-88.
- (8) Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ, Pichard AD, et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999 Sep;34(3):707-15.
- (9) Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999 Jul 20;100(3):256-61.
- (10) Bourantas CV, Naka KK, Garg S, Thackray S, Papadopoulos D, Alamgir FM, et al. Clinical indications for intravascular ultrasound imaging. *Echocardiography* 2010 Nov;27(10):1282-90.
- (11) Orford JL, Denktas AE, Williams BA, Fasseas P, Willerson JT, Berger PB, et al. Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. *Am Heart J* 2004 Sep;148(3):501-6.
- (12) de JP, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998 Aug;19(8):1214-23.

- (13) Berry E, Kelly S, Hutton J, Lindsay HS, Blaxill JM, Evans JA, et al. Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2000;4(35):1-117.
- (14) 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 Jul;59(3):314-21.
- (15) 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 Feb 1;107(3):374-82.
- (16) Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998 Jan 3;316(7124):61-6.
- (17) Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000 Jun 10;320(7249):1574-7.
- (18) 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 Oct;154(4):669-75.
- (19) Gaster AL, Slothuus SU, Larsen J, Korsholm L, von BC, 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 Sep;89(9):1043-9.
- (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 Aug;32(2):320-8.
- (21) 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 Dec;3(4):207-13.
- (22) Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schlij MJ, Zwinderman 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 Jan 7;107(1):62-7.
- (23) 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 Apr;2(2):113-23.

- (24) Mudra H, Di MC, de JP, 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 Sep 18;104(12):1343-9.
- (25) 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 Nov 14;102(20):2497-502.
- (26) Mueller C, Hodgson JM, Schindler C, Perruchoud AP, Roskamm H, Buettner HJ. Cost-effectiveness of intracoronary ultrasound for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003 Jan 15;91(2):143-7.
- (27) Al SJ, Holmes DR, Jr., Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004 May;147(5):815-22.
- (28) Colombo A, De GJ, Moussa I, Kobayashi Y, Karvouni E, Di MC, et al. Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2001 Nov 1;38(5):1427-33.
- (29) Orford JL, Lerman A, Holmes DR. Routine intravascular ultrasound guidance of percutaneous coronary intervention: a critical reappraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004 Apr 21;43(8):1335-42.
- (30) Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006 Sep 16;368(9540):998-1004.
- (31) Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002 Sep 7;360(9335):743-51.
- (32) Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010 Jun 1;55(22):2435-45.
- (33) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007 Apr 12;356(15):1503-16.
- (34) Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. J Am Coll Cardiol* 1999 Oct;34(4):1067-74.
- (35) Uchida T, Popma J, Stone GW, Ellis SG, Turco MA, Ormiston JA, et al. The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical

assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2010 Apr;3(4):403-11.

- (36) Topol EJ. Coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1988 Dec 15;109(12):970-80.
- (37) Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007 Feb;153(2):275-80.
- (38) Dawn AG, Balkrishnan R, Feldman SR. Systematic selection bias: a cause of dramatic errors in the inference of treatment effectiveness. *J Dermatolog Treat* 2008;19(2):68-71.
- (39) Ioannidis JP. Meta-research: The art of getting it wrong. *Res Syn Meth* 2010;1:169-84.
- (40) Roseman M, Milette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, et al. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. *JAMA* 2011 Mar 9;305(10):1008-17.
- (41) Moynihan R. It's time to rebuild the evidence base. *BMJ* 2011;342:d3004.
- (42) Jorgensen AW, Maric KL, Tendal B, Faurshou A, Gotzsche PC. Industry-supported meta-analyses compared with meta-analyses with non-profit or no support: differences in methodological quality and conclusions. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:60.
- (43) Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005 Jul 13;294(2):218-28.
- (44) Mattos LA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Rev Bras Cardiol Invas* 2008;16(Supl.2):9-88.
- (45) Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, III, 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). *J Am Coll Cardiol* 2006 Jan 3;47(1):216-35.

ANEXO 1

Financiamento do estudo e conflitos de interesse dos autores dos artigos originais incluídos na presente meta-análise.

Estudo	Financiamento pela indústria	Conflitos de interesse (autores)
DIPOL	Não	N/D
AVID	Não	Accumetrics; Baxter; BDS; Boston Scientific; Cardium; Conor Medical; Cordis; Johnson & Johnson; Medtronic; Volcano.
RESIST	Não	N/D
TULIP	Medtronic; AVE.	Boston Scientific; Guidant.
OPTICUS	Boston Scientific; Johnson & Johnson.	N/D

N/D – Dado não disponível no artigo.

III Artigo publicado

Lodi-Junqueira et al. *Systematic Reviews* 2012, 1:42
<http://www.systematicreviewsjournal.com/content/1/1/42>



RESEARCH

Open Access

Does intravascular ultrasound provide clinical benefits for percutaneous coronary intervention with bare-metal stent implantation? A meta-analysis of randomized controlled trials

Lucas Lodi-Junqueira^{1,2*}, Marcos Roberto de Sousa^{1,3}, Leonardo Carvalho da Paixão¹, Silvana Márcia Bruschi Kelles¹, Carlos Faria Santos Amaral^{1,3} and Antonio L Ribeiro^{1,3}

Abstract

Background: The role of intravascular ultrasound (IVUS) in percutaneous coronary interventions (PCI) is still controversial despite several previously published meta-analyses. A meta-analysis to evaluate the controversial role of IVUS-guided PCI with bare-metal stenting was performed and a previous published meta-analysis was re-evaluated in order to clarify the discrepancy between results of these studies.

Methods: A systematic review was performed by an electronic search of the PubMed, Embase and Web of Knowledge databases and by a manual search of reference lists for randomized controlled trials published until April 2011, with clinical outcomes and, at least, six months of clinical follow-up. A meta-analysis based on the intention to treat was performed with the selected studies.

Results: Five studies and 1,754 patients were included. There were no differences in death (OR = 1.86; 95% CI = 0.88-3.95; $p = 0.10$), non-fatal myocardial infarction (OR = 0.65; 95% CI = 0.27-1.58; $p = 0.35$) and major adverse cardiac events (OR = 0.74; 95% CI = 0.49-1.13; $p = 0.16$). An analysis of the previous published meta-analysis strongly suggested the presence of publication bias.

Conclusions: There is no evidence to recommend routine IVUS-guided PCI with bare-metal stent implantation. This may be explained by the paucity and heterogeneity of the studies published so far.

Keywords: Intravascular ultrasound, Meta-analysis, Publication bias, Bare-metal stent, Percutaneous coronary intervention, Coronary artery disease

Background

Since the first studies of intravascular ultrasound (IVUS) were published in 1989 [1-4], the technique has been widely used in clinical research and has contributed to technological improvements in interventional cardiology [5]. As a diagnostic tool, IVUS helps in the assessment of coronary lesions classified as moderate based on angiography, especially those located in the left main

coronary artery [6,7], and in the assessment of long lesions, small artery lesions, bifurcations and in-stent restenosis [8,9]. As an ancillary technique in percutaneous coronary intervention (PCI), IVUS is useful in the evaluation of the target lesion and during stent implantation [10]. In theory, its use should reduce the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) because of lower restenosis and stent thrombosis rates.

The first published systematic review evaluated the role of IVUS in PCI as well as its cost-effectiveness and did not show any difference between IVUS and angioguided PCI [11]. A few years later, a meta-analysis did not show any reduction in death or myocardial infarction (MI) but revealed reductions in repeat revascularization

* Correspondence: lucaslodi@yahoo.com.br

¹Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS), do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Alfredo Balena, 110, CEP, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brazil

²Setor de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da UFMG, Avenida Alfredo Balena, 110, CEP, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



and angiographic restenosis after a six-month follow-up [12]. This was corroborated by another meta-analysis that suggested an improvement in acute post-interventional results (larger minimal luminal diameter) and lower repeat revascularization, angiographic restenosis and MACE rates, but showed no effect on death or MI during the follow-up period of six to thirty months [13].

Since IVUS clinical benefit is still controversial and conclusions of meta-analyses may be misleading due to methodological issues, we performed a meta-analysis to assess the effect of IVUS in PCI with bare-metal stent implantation on clinically relevant outcomes, assessing the presence of publication bias. In addition, a critical review of the last published meta-analysis [13] was performed in order to clarify the discrepancy in the results found in this analysis comparing to medical literature.

Methods

The protocol for the present systematic review was based on the PRISMA Statement [14] and it was registered in the PROSPERO database (CRD42012002767).

Strategy search

We performed an electronic search of PubMed, Embase and Web of Knowledge databases with the following terms: Myocardial Ischemia; Ischemic Heart Disease; Acute Coronary Syndrome; Angina; Coronary Disease; Coronary Artery Disease; Coronary Occlusion; Coronary Thrombosis and Myocardial Infarction, in association with the terms Interventional Ultraso*; Intravascular Ultraso*; Intracoronary Ultraso*; IVUS and ICUS.

A manual search was also performed to retrieve potential articles cited in previous meta-analyses, in review articles and those considered to be relevant by the reviewers. The electronic search, which evaluated the articles included in the databases through April 2011, was limited neither by publication date nor by language.

Eligibility criteria

Only randomized controlled trials that compared IVUS-guided PCI with angiography-guided PCI, with clinical outcomes, and at least six months of clinical follow-up, were included in quantitative synthesis. The clinical outcomes considered were death, nonfatal MI and the combined endpoint of MACE (death, nonfatal MI, or repeat revascularization). For repeat revascularization, a report of any new coronary revascularization (surgical or percutaneous) was considered, regardless of the lesion and of the vessel treated. Surrogate outcomes, such as angiographic outcomes, were not taken into account because these can show a positive result with no effect (or harmful effect) on clinical outcomes [15]. These clinical

outcomes (death, nonfatal MI and MACE) were considered primary endpoints in our meta-analysis.

Study selection

The titles and abstracts from the articles retrieved by the search strategy had been independently evaluated by two reviewers (LCP, LLJ). All articles in which IVUS was mentioned were selected. These articles were fully read, and those that met the criteria were included. Disagreements were solved by consensus. If consensus was not achieved, a third reviewer (ALR) defined the question.

Statistical analysis

The intention-to-treat meta-analysis that followed the systematic review was performed by the random-effects model of the Comprehensive Meta-Analysis software (Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Version 2.2.048, Biostat, Englewood NJ, USA 2005), with the odds ratio (OR), 95% confidence intervals and two-sided *P*-values calculated for each outcome. The analysis of heterogeneity between studies was estimated by the *I*² statistic.

Publication bias evaluation was performed by Duval and Tweedie's Trim and Fill method [16]. Egger's test was also performed to analyze the impact of several factors on the size of the treatment effect [17]. The small study effect was also evaluated by cumulative analysis (from largest to smallest sample size) and by the one-study-removed method.

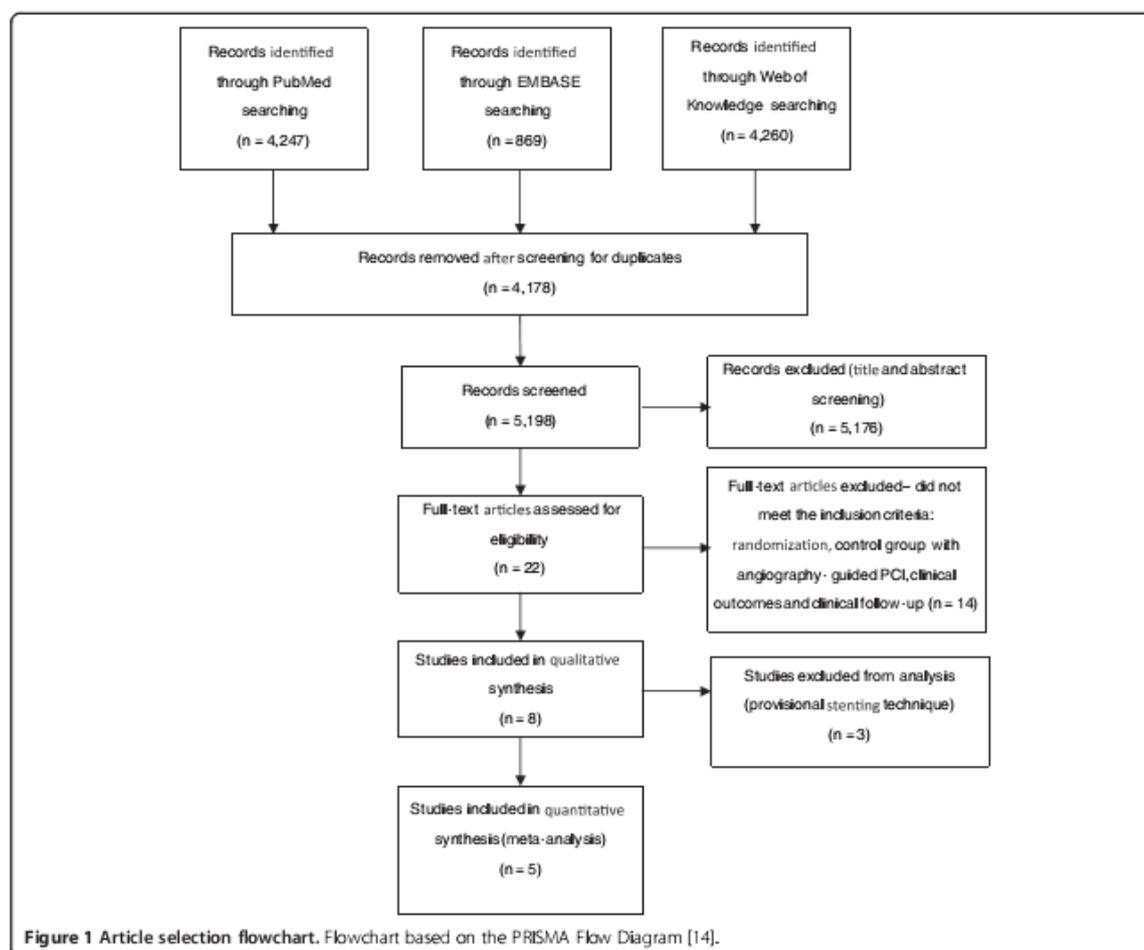
Results

Literature search

A total of 4,247 articles in PubMed, 869 in Embase and 4,260 in Web of Knowledge databases were identified. Eight studies were selected according to the inclusion criteria (Figure 1) [18-26]. After a comprehensive analysis, three studies were excluded because they used a provisional stenting technique [19,25,26], which is no longer performed because of its higher restenosis rate [27]. Table 1 summarizes the clinical and angiographic characteristics of the patients included in the selected studies.

Qualitative study analysis

There were significant differences between the five studies included in the final analysis (Table 2). One of the current indications of IVUS-guided PCI is for patients with long lesions (greater than 15 or 25 mm) [8,28,29], who have been excluded from most studies [18,20,24]. Unlike the others, the TULIP study excluded those patients who had focal lesions (less than 20 mm in length). Every study but the AVID trial excluded patients with a current or past history of acute coronary syndrome (ACS). In the RESIST study, randomization was



performed only after the intervention, which may have caused a selection bias. In the AVID trial, the IVUS analysis was only performed after implantation of the stent, excluding the initial assessment of the target lesion [8].

The criteria for optimal stent implantation were heterogeneous. Only the OPTICUS study used the criteria proposed by the MUSIC study [10]. The majority of patients underwent angiographic assessment after six months (angiographic follow-up) [20,22,24]. Another difference between the studies was in the criteria used for MACE. In the RESIST study, MI was not included. In the TULIP study, the MACE criteria included death, nonfatal MI and ischemia-driven target lesion revascularization (TLR). In the AVID trial, the composition of this outcome was not explained. In the other studies, the criteria for repeat revascularization were more comprehensive and included coronary artery bypass grafting (CABG) or a repeated PCI for any reason [18,20,21,24].

Heterogeneity

The heterogeneity among the studies showed intermediate values in nonfatal MI ($I^2 = 48.82\%$) and MACE ($I^2 = 57.38\%$). For death, no heterogeneity was observed among the studies ($I^2 = 0\%$).

Publication bias

We also evaluated the possibility of publication bias (B0) for MACE. Egger's Test (B0 = -3.43; 95% CI -6.40 to -0.47, one-tailed P -value 0.02) and the trim and fill test (observed OR 0.74, 95% CI 0.49 to 1.13; two studies imputed: adjusted OR 0.93, 95% CI 0.60 to 1.44) (Figure 2) were positive, suggesting the presence of small studies effects, which can be attributable to differences in design (not detected) or to publication bias.

Meta-analysis results

A total of 1,754 patients were randomized in five studies. There was no statistically significant difference between

Table 1 Patient characteristics

Study	DIPOL		AVID		RESIST		TULIP		OPTICUS	
	IVUS	QCA	IVUS	QCA	IVUS	QCA	IVUS	QCA	IVUS	QCA
Demographic characteristics										
Patients, n	83	80	369	375	79	76	73	71	273	275
Age, years, mean ± SD	56 ± 8	54 ± 8	62 ± 12	63 ± 11	57 ± 10	56 ± 12	63 ± 10	61 ± 10	60.1 ± 10	61.5 ± 9.5
Men, %	71	73	73	68	86	93	71	72	77	78
Smoker, %	47	52	-	-	55	51	40	43	0.69	0.66
Previous MI, %	44	40	35	29	54	48	-	-	0.32	0.32
Previous CABG, %	-	-	18	20	-	-	-	-	0.03	0.04
Previous PCI, %	-	-	24	25	-	-	-	-	0.2	0.2
Diabetes mellitus, %	10	11	15	17	9	8	21	16	0.17	0.17
Dyslipidemia, %	47	40	40	44	54	52	62	61	0.61	0.67
Hypertension, %	-	-	46	45	24	26	30	27	0.48	0.52
LV ejection fraction, %, mean ± SD	52 ± 9	48 ± 10	53 ± 13	55 ± 13	51 ± 9	53 ± 13	-	-	56.5 ± 14	57.7 ± 14.3
Angiographic characteristics										
Target vessel, %										
- Left anterior descending artery	41	46	40	37	48	47	39	38	51	50
- Left circumflex artery	26	24	15	18	11	11	10	21	18	14
- Right coronary artery	33	30	35	32	41	42	51	41	30	35
- Left main coronary artery	-	-	0.8	0.5	-	-	-	-	-	-
Lesion length, mm, mean ± SD	N/A	N/A	13.0 ± 7.7	13.3 ± 9.2	7.7 ± 3.5	8.0 ± 4.0	27.0 ± 9	29.0 ± 10	11.9 ± 5.1	11.6 ± 5.5
Reference diameter, mm, mean ± SD	3.21 ± 0.64	3.19 ± 0.59	3.05 ± 0.64	3.00 ± 0.54	3.0 ± 0.64*	2.89 ± 0.54*	2.95 ± 0.57	2.96 ± 0.53	2.97 ± 0.53	3.01 ± 0.51
Type B2 or C ACC/AHA lesions, %	13	10	N/A	N/A	43	48	100	100	76	78
Pre-intervention										
- Minimum lumen diameter, mm, mean ± SD	0.97 ± 0.33	0.95 ± 0.32	1.11 ± 0.5	1.09 ± 0.47	0.96 ± 0.37	1.07 ± 0.44	1.02 ± 0.42	0.99 ± 0.41	0.96 ± 0.35	0.99 ± 0.34
- Diameter stenosis, %, mean ± SD	69.7 ± 14.2	70.2 ± 11.4	63.4 ± 14.1	63.5 ± 14.3	65.0 ± 11.0	64.0 ± 12.0	65.0 ± 13.0	65.0 ± 10.0	67.6 ± 11.2	66.7 ± 10.1
Post-intervention										
- Minimum lumen diameter, mm, mean ± SD	3.34 ± 0.55	3.06 ± 0.52	2.93 ± 0.55	2.87 ± 0.48	2.48 ± 0.43	2.46 ± 0.46	3.01 ± 0.40	2.80 ± 0.31	3.02 ± 0.49	2.91 ± 0.41
- Diameter stenosis, %, mean ± SD	3.4 ± 2.9	8.9 ± 5.4	N/A	N/A	19.0 ± 10.0	19.0 ± 9.0	12.0 ± 7.0	13.0 ± 9.0	28 ± 7.8	6.0 ± 8.0

* In the RESIST study, the reference diameter average was calculated. MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass graft; PCI, percutaneous coronary intervention; LV, left ventricular; ACA, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; IVUS, intravascular ultrasound; N/A, not applicable; QCA, Quantitative Coronary Angiography.

Table 2 Study characteristics

Study	DIPOL	AVID	RESIST	TULIP	OPTICUS
Enrolling years	2000 to 2002	1995 to 1998	1995 to 1997	1991 to 2001	1996 to 1998
Randomized	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
- Blinded?	Yes	Yes	N/A	N/A	Yes
- When?	Pre-intervention	Pre-intervention	Post-intervention	Pre-intervention	Pre-intervention
Intention-to-treat analysis	No	Yes	No	Yes	Yes
Exclusion criteria					
- Long lesions	Yes (> 25 mm)	No	Yes (> 15 mm)	No	Yes (> 25 mm)
- Bifurcation	Yes	No	No	Yes	Yes
- Left main coronary artery	Yes	Yes	No	No	Yes
- Chronic total occlusion	Yes	Yes	Yes	Yes	No
- Recent acute coronary syndrome	Yes	No (except MI with TIMI flow grade < 3)	Yes	Yes	Yes
- Small vessels	Yes (≤ 2.75 mm)	Yes (< 2.5 mm)	Yes (< 3 mm)	Yes (< 3 mm)	Yes (< 2.5 mm)
- Others	Age < 18 and > 70 y; extensive calcification; saphenous vein graft lesions	Age < 18 y; non-covered dissection; large vessels (> 3.25 mm)	Previous CABG	Focal (< 20 mm) or ostial lesions	
Pre-intervention MUS	Yes	No	No	Yes	Yes
Post-intervention MUS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
PCI success criteria	Stent CSA/average CSA > 80%, complete apposition, stent CSA > 7.5 mm ²	Stent CSA/distal CSA > 90%, complete apposition, no dissection	Stent CSA/average CSA > 80%	Stent MLD/average MLD > 80%, complete apposition, stent CSA ≥ distal CSA	Stenosis < 10% and MUSIC study criteria [10]
- PCI success by IVUS%	96	63	61	89	822 and 56 (MUSIC)
Clinical follow-up, months	6	12	18	12	12
Angiographic follow-up, months	6 [†]		6 (com USK)	6	6
MACE	Death, nonfatal MI, repeat revascularization [†]	Without explicit criteria	Death, repeat revascularization [†]	Death, nonfatal MI, clinical TLR	Death, nonfatal MI, repeat revascularization [†]

[†]Angiographic follow-up was left to the discretion of the operator: 87.9% (IVUS-guided group) and 83.7% (angio-guided group). [†]CABG or repeat PCI for any reason. IVUS, interventional ultrasound; PCI, percutaneous coronary intervention; MACE, major adverse cardiovascular events; CSA, cross sectional area; MI, myocardial infarction; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass graft; MLD, minimum lumen diameter; clinical TLR, ischemia-driven target lesion revascularization.

the IVUS-guided group and the angiography-guided group (Table 3) for death (OR 1.86, 95% CI 0.88 to 3.95, $P=0.10$) (Figure 3-A), nonfatal MI (OR 0.65, 95% CI 0.27 to 1.58, $P=0.35$) (Figure 3-B) or MACE (OR 0.74, 95% CI 0.49 to 1.13, $P=0.16$) (Figure 3-C).

Reviewing published data

In order to clarify the discrepancy in MACE results found in this analysis compared to the medical literature, the data of a previously published meta-analysis [13] were re-evaluated (Figure 4). Among the studies selected by that meta-analysis, only two were not included in the present selection because the provisional stenting technique was employed in both of them [19,25].

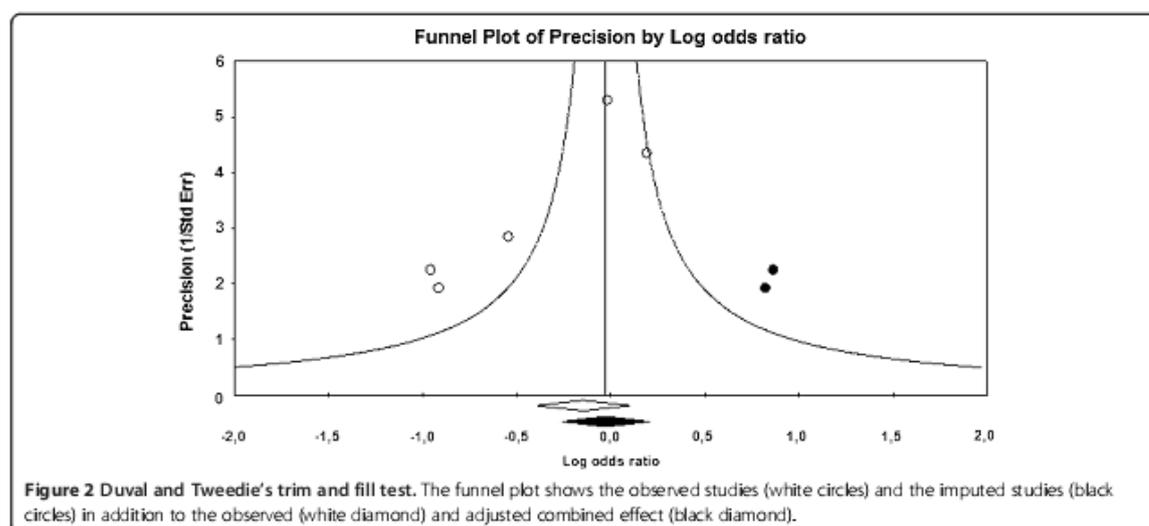
A funnel plot analysis was performed along with Egger's Test ($B0 = -3.66$, 95% CI -5.54 to -1.78 , one-tailed P -value = 0.002) and the trim and fill test

(observed OR 0.70, 95% CI 0.50 to 0.98; three studies imputed: adjusted OR 0.89, 95% CI 0.62 to 1.27), which suggested the presence of publication bias [16,17].

A cumulative meta-analysis by reverse order of sample size was performed. The results only became positive when the last and smallest study was included in the analysis (Figure 5). Moreover, the one-study-removed analysis showed that the removal of any one of the smaller studies gave a neutral result from the meta-analysis (Figure 6). This makes it plausible to assume that one small unpublished study with negative results would be enough to nullify the effect of that meta-analysis.

Discussion

In this rigorously conducted meta-analysis of randomized controlled trials that compared IVUS-guided PCI with angiography-guided PCI using bare metal stents,



we did not find any advantage of the IVUS-guided strategy over the standard method in clinically relevant outcomes. Indeed, we found evidence of publication bias and of significant heterogeneity among the studies regarding the outcomes MI and MACE. These results diverge from the last two meta-analyses on this topic [12,13], which included studies with provisional stenting, considered surrogate outcomes, and did not evaluate the presence of publication bias. However, they are in concordance with recently published studies of IVUS-guided PCI with drug-eluting stent implantation, which were not associated with significant clinical benefits [30,31].

Differences between selected studies

The five selected studies have important differences that might lead to completely different outcomes in another context. For example, the exclusion of patients presenting with ACS may have led to a reduction in post-interventional adverse events [32-35]. In the AVID trial, pre-interventional IVUS was not performed, which excluded an important phase of the method because one of the roles of IVUS is to assess the target lesion to help

in the choice of technique and devices for the PCI [8]. Only the OPTICUS study used the MUSIC study criteria for optimal stent implantation [10], which theoretically could be associated with a lower MACE rate [36]. Angiographic follow-up was performed in most studies, which may have led to an overestimated rate of repeat revascularization, due to the oculo-stenotic reflex [37], which is the predisposition to indicate a PCI for any significant luminal obstruction, despite the presence or absence of myocardial ischemia [38]. The fact that most studies have used more comprehensive criteria for repeat revascularization may have also increased MACE rates [18,20,24].

Study biases

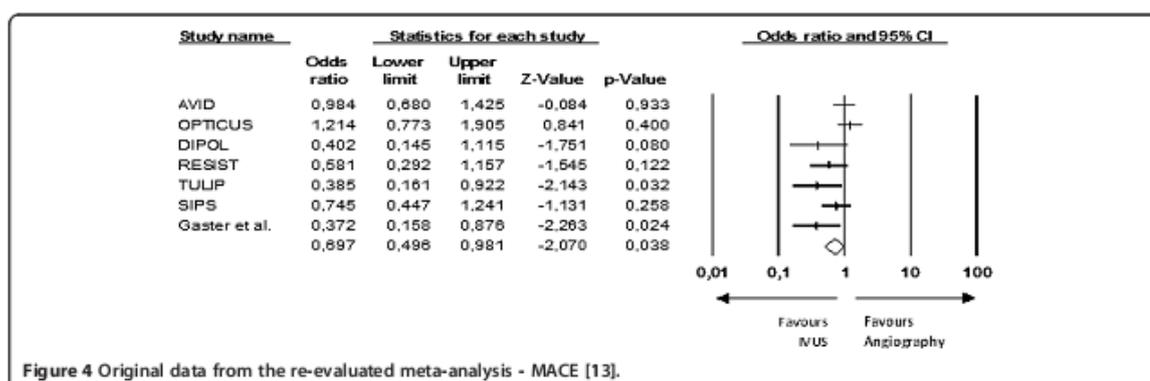
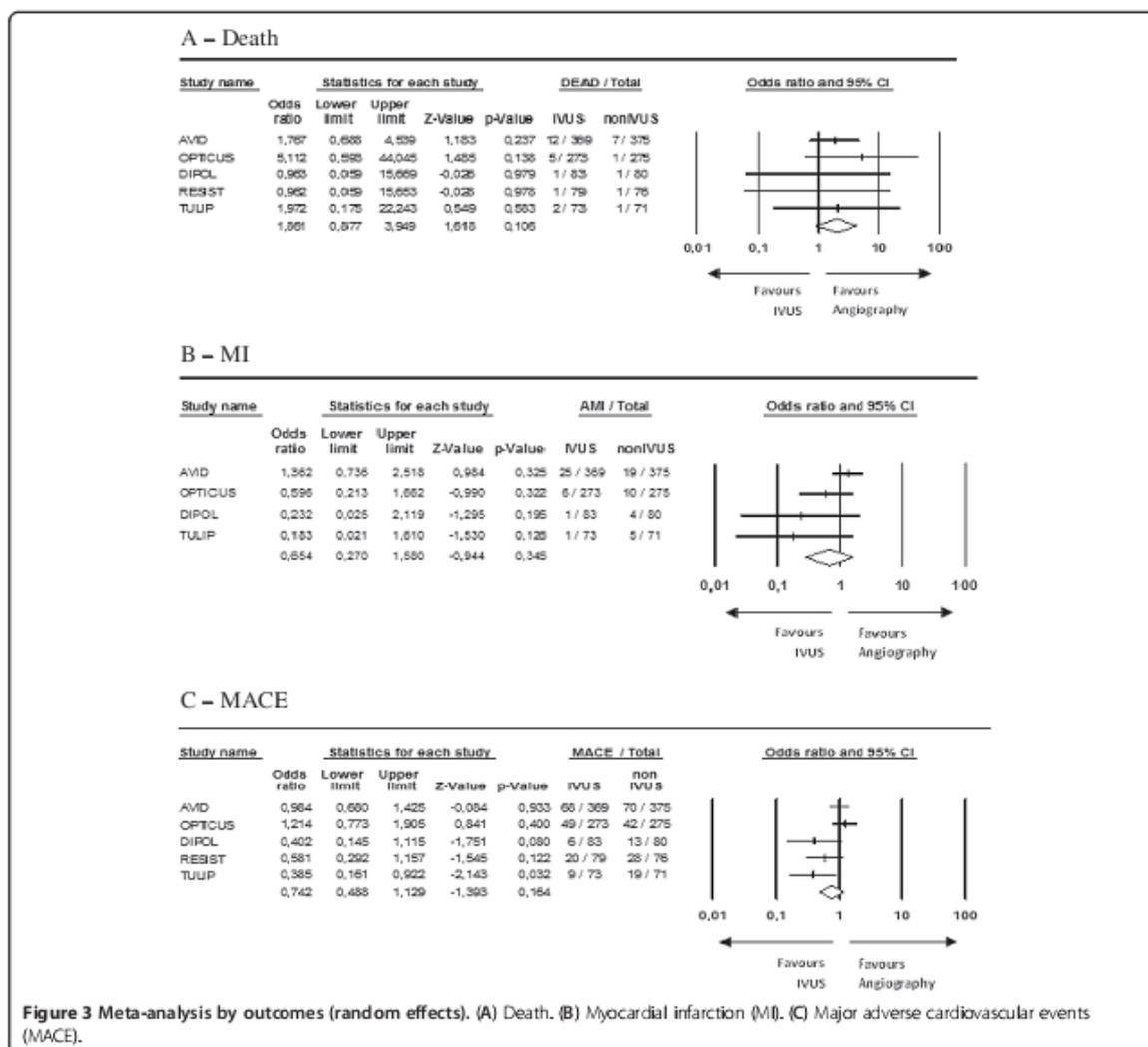
The data analysis suggested the presence of publication bias in both meta-analyses. This bias may have led to apparently positive results that could be easily modified by unpublished studies with small sample sizes. It may be harmful because it can maintain or amplify an apparent beneficial effect of the intervention [39].

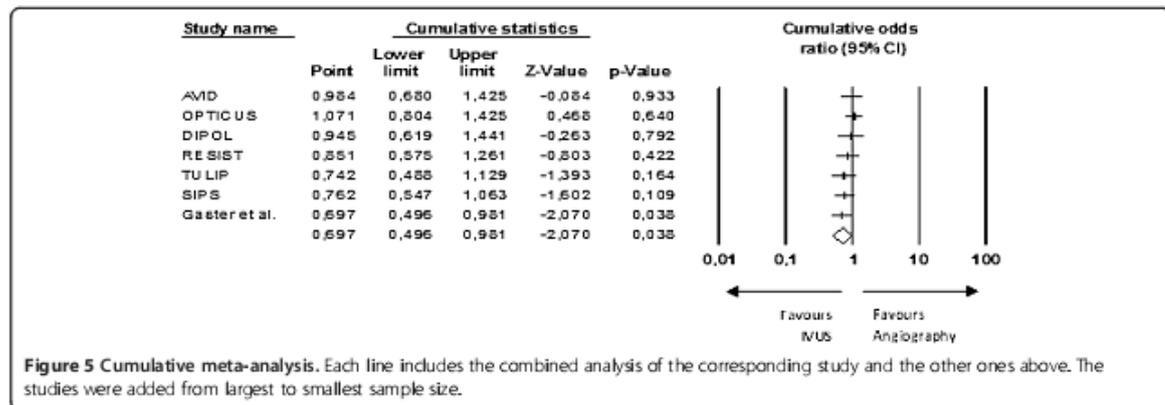
Significance-chasing bias is an enticing term that refers to the clustering of the most common types of meta-

Table 3 Clinical Outcomes

Study	DIPOL		AVID		RESIST		TULIP		OPTICUS		Total	
	IVUS	QCA	IVUS	QCA	IVUS	QCA	IVUS	QCA	IVUS	QCA	IVUS	QCA
Patients, n	83	80	369	375	79	76	73	71	273	275	877	877
Death, n (%)	1 (1.2)	1 (1.3)	12 (3.3)	7 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	5 (1.8)	1 (0.36)	21 (2.4)	11 (1.3)
Nonfatal MI, n (%)	1 (1.2)	4 (5)	25 (6.8)	19 (5.1)	N/A	N/A	1 (1.4)	5 (7.0)	6 (2.2)	10 (3.6)	33 (4.1) ¹	38 (4.7) ¹
MACE, n (%)	6 (7.2)	13 (16.2)	68 (18.4)	70 (18.7)	20 (25.3)	28 (36.8)	9 (12.3)	19 (26.8)	49 (17.9)	42 (15.3)	152 (17.3)	172 (19.6)

¹The analysis of nonfatal MI excludes the RESIST Study, where this outcome was not calculated. MI, myocardial infarction; MACE, major adverse cardiovascular events; IVUS, interventional ultrasound.





analysis bias, including those in which the apparently negative results remain unpublished (study publication bias and selective outcome reporting bias), those in which negative results become positive (selective analysis reporting bias) and those in which no existing data are presented as positive (fabrication bias) [40,41].

Selective reporting bias is the most common problem in meta-analyses. In selective outcome reporting bias, specific data with a negative result are omitted from publication. In selective analysis reporting bias, which is even more frequent, a negative result calculated from a pre-determined analysis plan is replaced by a positive result achieved through post hoc data analysis [41].

Another major problem is the potential presence of interests other than scientific truth. This matter becomes critical when the object of the meta-analysis is an industry product, as in the present study, because most of the researches are conducted or funded by manufacturers (Table 4) [42,43]. There is a current trend towards opposing this practice [44].

Meta-analyses have gained prestige over time but they are still considered by some to be an ancillary method,

accepted only when it corroborates the point of view of experts and of public policies [41]. They could play a fundamental role in changing (or in supporting) the evidence on relevant issues if conducted properly, with a pre-specified analysis plan and declared conflicts of interest for every study included, in addition to determining and reporting all possible biases.

Limitations

The paucity of randomized controlled trials comparing IVUS-guided PCI and angio-guided PCI and the exclusion of groups with specific lesions (long lesions, small vessels, bifurcations or left main coronary artery) may have masked a possible benefit. The same point applies to the exclusion of patients presenting with ACS, whose rate of cardiovascular events is higher, and PCI, when indicated, may even reduce mortality [32-34].

The low statistical power of the present study and of the re-evaluated meta-analysis [13] is due to the presence of heterogeneity and to the possibility of study publication bias. The presence of other biases might be possible but that is even more difficult to prove.

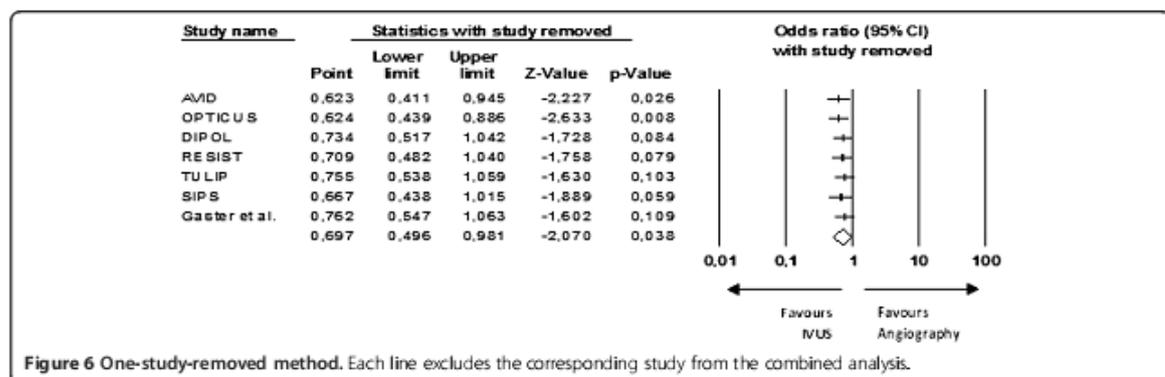


Table 4 Study funding and conflicts of interest of the authors of original articles included in this meta-analysis

Trial	Industry funding	Conflicts of interest (authors)
DIPOL	None declared	N/A
AVID	None declared	Accumetrics; Baxter; BDS; Boston Scientific; Cardium; Conor Medical; Cordis; Johnson & Johnson; Medtronic; Volcano
RESIST	None declared	N/A
TULIP	Medtronic; AVE	Boston Scientific; Guidant
OPTICUS	Boston Scientific; Johnson & Johnson	N/A

N/A, not applicable.

Conclusion

The clinical benefit of IVUS-guided PCI with bare-metal stent implantation could be determined neither by the meta-analysis presented in this study nor by the re-evaluated meta-analysis. This may be explained by the paucity and heterogeneity of the studies published so far. Furthermore, both meta-analyses showed possible publication biases.

Therefore, there is no evidence so far to recommend routine IVUS-guided PCI with bare-metal stent implantation. Studies on specific subgroups and performance of a simple large randomized trial could show different results.

This research was conducted by public funding from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (CNPq Project: 559584/2009-1).

Competing interest

The authors declare no conflicts of interest in the preparation and in the presentation of this meta-analysis.

Authors' contributions

LLJ participated in the design of the study, retrieved, reviewed and selected the articles from electronic and manual searches, helped to discuss the results and to draft the manuscript. MRS participated in the design of the study, performed the statistical analysis and helped to discuss the results and to draft the manuscript. LCP retrieved, reviewed and selected the articles from electronic and manual searches. SMBK participated in the design of the study and helped to retrieve articles from electronic searches, to discuss the results and to draft the manuscript. CFSA participated in the design of the study and helped to discuss the results and to draft the manuscript. ALR participated in the coordination of the study, helped to select the articles, to discuss the results and to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS), do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Alfredo Balena, 110, CEP, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brazil. ²Setor de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da UFMG, Avenida Alfredo Balena, 110, CEP, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brazil. ³Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Avenida Alfredo Balena, 190, CEP, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Received: 20 June 2012 Accepted: 10 September 2012

Published: 21 September 2012

References

- Yock PG, Linker DT, Angelsen BA: Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1989, 2:296-304.
- Gussenhoven WJ, Essed CE, Frietman P, Mastik F, Lancee C, Slager C, Serruys P, Geniesse P, Pieterman H, Bom N: Intravascular echographic assessment of vessel wall characteristics: a correlation with histology. *Int J Card Imaging* 1989, 4:105-116.
- Hodgson JM, Graham SP, Savakus AD, Dame SG, Stephens DN, Dillon PS, Brands D, Sheehan H, Eberle MJ: Clinical percutaneous imaging of coronary anatomy using an over-the-wire ultrasound catheter system. *Int J Card Imaging* 1989, 4:187-193.
- Roelandt JR, Serruys PW, Bom N, Gussenhoven WJ, Lancee CT, Ten Hilt: Intravascular real-time, two-dimensional echocardiography. *Int J Card Imaging* 1989, 4:63-67.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almogor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis J: Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995, 91:1676-1688.
- Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Kent KM, Leon MB: One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:707-715.
- Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Wu H, Pappas C, Kent KM, Leon MB: Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999, 100:256-261.
- Bourantas CV, Naka KK, Garg S, Thackray S, Papadopoulos D, Almagor Y, Hoyer A, Michalis LK: Clinical indications for intravascular ultrasound imaging. *Echocardiography* 2010, 27:1282-1290.
- Orford JL, Denktas AE, Williams BA, Fasseas P, Willerson JT, Berger PB, Holmes DR Jr, PRESTO Investigators: Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. *Am Heart J* 2004, 148:501-506.
- De JP, Mudra H, Figulla H, Almogor Y, Doucet S, Penn I, Colombo A, Hamm C, Bartorelli A, Rothman M, Nobuyoshi M, Yamaguchi T, Voudris V, DiMario C, Makovski S, Hausmann D, Rowe S, Rabinovich S, Sunamura M, van Es GA: Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998, 19:1214-1223.
- Berry E, Kelly S, Hutton J, Lindsay HS, Blaxill JM, Evans JA, Connelly J, Tisch J, Walker GC, Sivanathan UM, Smith MA: Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2000, 4:1-117.
- Casella G, Klaus 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, 59:314-321.
- 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, 107:374-382.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009, 339:b2535.
- la Cour JL, Brok J, Gotsche PC: Inconsistent reporting of surrogate outcomes in randomised clinical trials: cohort study. *BMJ* 2010, 341:c3653.
- Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR: Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ* 2000, 320:1574-1577.
- Egger M, Smith GD: Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998, 316:61-66.
- Investigators of Direct Stenting vs Optimal Angioplasty Trial (DIPOL), Gil RJ, Pawlowski T, Dudek D, Horszczaruk G, Zmudka K, Lesiak M, Witkowski A, Ochala A, Kubica J: 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**:669-675.
19. Gaster AL, Slothuus SU, Larsen J, Korsholm L, Von BC, Jensen S, Thaysen P, Pedersen RE, Haghfelt TH: Continued improvement of clinical outcome and cost effectiveness following intravascular ultrasound guided PCI: insights from a prospective, randomised study. *Heart* 2003, **89**:1043-1049.
 20. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, Danchin N, Bertrand B, Bassand JP: 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 Inus guided STenting. *J Am Coll Cardiol* 1998, **32**:320-328.
 21. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Pisa B, Avezux P, Danchin N, Bassand JP: 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**:207-213.
 22. Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schali MJ, Zwiderman AH, Jukema JW, van der Wal AC, 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**:62-67.
 23. Russo RJ, Silva PD, Teirstein PS, Attubato MJ, Davidson CJ, DeFranco AC, Fitzgerald PJ, Goldberg SL, Hermiller JB, Leon MB, Ling FS, Luciano JE, Schatz RA, Wong SC, Weissman NJ, Zientek DM, 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**:113-123.
 24. OPTICUS (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators, Mudra H, Di MC, De JP, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schächinger V, Zeiher A: Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001, **104**:1343-1349.
 25. Frey AW, Hodgson JM, Müller 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**:2497-2502.
 26. Mueller C, Hodgson JM, Schindler C, Perruchoud AP, Roskamm H, Buettner HJ: Cost-effectiveness of intracoronary ultrasound for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003, **91**:143-147.
 27. AISJ, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB: Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004, **147**:815-822.
 28. Colombo A, De GJ, Moussa I, Kobayashi Y, Kavouni E, Di MC, Di Mario C, Albiro R, Finelli L, Moses J: Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2001, **38**:1427-1433.
 29. Orford JL, Lerman A, Holmes DR: Routine intravascular ultrasound guidance of percutaneous coronary intervention: a critical reappraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004, **43**:1335-1342.
 30. Biondi-Zoccai G, Sheiban I, Romagnoli E, De SS, Tamburino C, Colombo A, Buzotta F, Presbitero P, Bolognese L, Paloscio L, Rubino P, Sardella G, Briguori C, Niccoli L, Franco G, Di Girolamo D, Piatti L, Greco C, Capodanno D, Sangiorgi G: Is intravascular ultrasound beneficial for percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions? Evidence from a 4,314-patient registry. *Clin Res Cardiol* 2011, **100**:1021-1028.
 31. Jakabcin J, Spacek R, Bystron M, Kvasnak M, Jager J, Veselka J, Kala P, Cervinka P: 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**:578-583.
 32. Lagerqvist B, Husted S, Konrny F, Stahl E, Swahn E, Wallentin L: 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006, **368**:998-1004.
 33. Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators, Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ: Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002, **360**:743-751.
 34. FIR Collaboration, Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L: Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010, **55**:2435-2445.
 35. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Goslin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS, COURAGE Trial Research Group: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007, **356**:1503-1516.
 36. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter P: Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. *J Am Coll Cardiol* 1999, **34**:1067-1074.
 37. Uchida T, Popma J, Stone GW, Ellis SG, Turco MA, Ormiston JA, Mutamatsu T, Nakamura M, Nanto S, Yokoi H, Baim DS: The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2010, **3**:403-411.
 38. Topol EJ: Coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1988, **109**:970-980.
 39. Vaitkus PT, Biar C: N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007, **153**:275-280.
 40. Dawn AG, Balkrishnan R, Feldman SR: Systematic selection bias: a cause of dramatic errors in the inference of treatment effectiveness. *J Dermatol Treat* 2008, **19**:68-71.
 41. Ioannidis JP: Meta-research: The art of getting it wrong. *Res Syn Meth* 2010, **1**:169-184.
 42. Roseman M, Millette K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, Thoms BD: Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. *JAMA* 2011, **305**:1008-1017.
 43. Moynihan R: It's time to rebuild the evidence base. *BMJ* 2011, **342**:d3004.
 44. Jorgensen AW, Maric KL, Tendal B, Faurshou A, Gotzsche PC: Industry-supported meta-analyses compared with meta-analyses with non-profit or no support: differences in methodological quality and conclusions. *BMC Med Res Methodol* 2008, **8**:60.

doi:10.1186/2046-4053-1-42

Cite this article as: Lodi-Junqueira et al.: Does intravascular ultrasound provide clinical benefits for percutaneous coronary intervention with bare-metal stent implantation? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic Reviews* 2012 **1**:42.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

