

Resultados a Longo Prazo de Eluição de Fármaco versus Stent Metálico para Infarto do Miocárdio com Elevação ST

Long-term Outcomes of Drug-eluting versus Bare-metal Stent for ST-elevation Myocardial Infarction

Liping Wang, Hongyun Wang, Pingshuan Dong, Zhuanzhen Li, Yanyu Wang, Nana Duan, Yuwei Zhao, Shaoxin Wang
Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology, Luoyang City, China

Resumo

Fundamento: Os resultados a longo prazo dos stents farmacológicos (SF) contra stents convencionais (SC) em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMEST) permanecem incertos.

Objetivo: Investigar os resultados a longo prazo dos stents farmacológicos (SF) contra stents convencionais (SC) em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMEST).

Métodos: Foi realizada pesquisa de dados nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, na Cochrane Library, e na ISI Web of Science (até fevereiro de 2013) para estudos clínicos aleatórios que comparam a eficácia durante mais de 12 meses ou a segurança do SF com SC em pacientes com IMEST. Foi apresentada uma estimativa agrupada com risco relativo (RR) e seu intervalo de confiança de 95 % (IC), utilizando modelo de efeitos aleatórios.

Resultados: Dez estudos com 7.592 participantes com IMEST foram incluídos. Os resultados gerais mostraram que não houve diferença significativa na incidência de morte por todas as causas e trombose de stent definida/provável entre SF e SC em seguimento de longo prazo. Os pacientes que receberam implante de SF pareciam ter uma incidência de infarto do miocárdio recorrente inferior a 1 ano que aqueles que receberam SC (RR = 0,75, 95% CI 0,56-1,00, p = 0,05). Além disso, o risco de revascularização do vaso alvo (RVA) depois de receber o SF diminuiu consistentemente durante a observação a longo prazo (todos p < 0,01). Na análise de subgrupo, o uso de stents com eluição de everolimus (EEE) foi associado a um risco reduzido de trombose de stent em pacientes IMEST (RR = 0,37, p = 0,02).

Conclusões: SF não aumentou o risco de trombose de stent em pacientes com IMEST em comparação com SC. Além disso, o uso de SF fez baixar o risco de longo prazo de repetição da revascularização e pôde diminuir a ocorrência de reinfarto. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(6):529-538)

Palavras-chave: Stents Farmacológicos; Stents Metálicos; Infarto Agudo do Miocárdio; Resultados de Longo Prazo; Meta-análise.

Abstract

Background: Long-term outcomes of drug-eluting stents (DES) versus bare-metal stents (BMS) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) remain uncertain.

Objective: To investigate long-term outcomes of drug-eluting stents (DES) versus bare-metal stents (BMS) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Methods: We performed search of MEDLINE, EMBASE, the Cochrane library, and ISI Web of Science (until February 2013) for randomized trials comparing more than 12-month efficacy or safety of DES with BMS in patients with STEMI. Pooled estimate was presented with risk ratio (RR) and its 95% confidence interval (CI) using random-effects model

Results: Ten trials with 7,592 participants with STEMI were included. The overall results showed that there was no significant difference in the incidence of all-cause death and definite/probable stent thrombosis between DES and BMS at long-term follow-up. Patients receiving DES implantation appeared to have a lower 1-year incidence of recurrent myocardial infarction than those receiving BMS (RR = 0.75, 95% CI 0.56 to 1.00, p = 0.05). Moreover, the risk of target vessel revascularization (TVR) after receiving DES was consistently lowered during long-term observation (all p < 0.01). In subgroup analysis, the use of everolimus-eluting stents (EES) was associated with reduced risk of stent thrombosis in STEMI patients (RR = 0.37, p = 0.02).

Conclusions: DES did not increase the risk of stent thrombosis in patients with STEMI compared with BMS. Moreover, the use of DES did lower long-term risk of repeat revascularization and might decrease the occurrence of reinfarction. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(6):529-538)

Keywords: Drug-eluting stents; Bare-metal stents; Acute myocardial infarction; Long-term outcomes; Meta-analysis

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

Correspondência: Shaoxin Wang •

Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Henan University of Science and Technology - Jinghua Road No.24, Luoyang city 471003, China.

Email: shaoxinwang1999@126.com

Artigo recebido em 06/11/13; revisado em 20/01/14, aceito em 06/02/14.

DOI: 10.5935/abc.20140070

Introdução

O uso de stents convencionais (SC) mostrou benefícios na redução do risco de re-oclusão da artéria responsável pela isquemia e da necessidade de nova revascularização no infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMEST), em comparação com a angioplastia de balão¹. No entanto, mais de 20% de indivíduos com IMEST que receberam implante de SC durante a intervenção coronariana percutânea primária sofreram restenosis intra-stent². Atualmente, os stents farmacológicos (SF) são cada vez mais utilizados para o tratamento do IMEST e para remediar a desvantagem mencionada acima do SC^{3,4}.

No entanto, surgiram preocupações em relação a um potencial risco mais elevado de trombose com SF relacionado com a reduzida endotelização e cura⁵, especialmente no contexto de pacientes IMEST com as lesões coronária trombótica mais extensas possível⁶. O seguimento a longo prazo de vários estudos piloto mostrou um aumento do risco de trombose de stent associado ao implante de SF em indivíduos IMEST em comparação com SC^{7,8}, mas este resultado não foi confirmado por outros estudos^{3,9}. A evidência clínica atual com base em estudos registrados e estudos clínicos randomizados (ECR) enfocados nessa questão produz resultados conflitantes. Estes achados inconsistentes confundem os cardiologistas intervencionistas quanto às decisões de seleção de stent nestes sujeitos específicos. Meta-análises iniciais mostraram a eficácia e a segurança da colocação de SF no acompanhamento a curto prazo no contexto de STEMI^{10,11}, sem problemas de segurança. No entanto, o efeito do tratamento a longo prazo do implante de stents nesses pacientes de alto risco permanece incerto/duvidoso. Portanto, aqui foi realizada uma meta-análise com base nos dados disponíveis de estudos clínicos randomizados para elucidar os resultados clínicos a longo prazo do SF contra SC em pacientes com IMEST.

Métodos

Critérios de elegibilidade

Um estudo seria incluído se 1) os pacientes com IMEST tivessem sido aleatoriamente selecionados para SF (everolimus [SEE], zotarolimus -, sirolimu -[SS]), ou com stent de eluição de paclitaxe [SP]) contra SC; 2) os dados sobre a eficácia ou *endpoints* de segurança estivessem disponíveis; 3) o tempo de seguimento não fosse inferior a 12 meses. Nós restringimos nossas análises ao SF aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA). Os estudos seriam excluídos se os dados sobre as características do paciente ou do procedimento não estivessem disponíveis, e as análises post-hoc de estudos clínicos randomizados também foram excluídas.

Identificação do estudo

Pesquisamos sistematicamente o MEDLINE, EMBASE, a Cochrane Library, e o ISI Web of Science procurando estudos elegíveis (até julho de 2013), utilizando os seguintes termos: *stent com eluição de everolimus*, *stent com eluição de zotarolimus*, *stent farmacológico*, *stent com eluição de sirolimus*,

stent com eluição de paclitaxe, *stent*, *stent não revestido*, *infarto do miocárdio com elevação do segmento ST*, *síndrome coronária aguda com elevação do segmento ST*. Verificamos as listas de referência dos artigos de revisão, meta-análises e estudos originais identificados pelas buscas eletrônicas para encontrar outros estudos elegíveis. A pesquisa foi restrita a literatura em língua inglesa.

Inclusão no estudo, coleta de dados e avaliação da qualidade

Dois investigadores avaliaram independentemente a elegibilidade do estudo com base em critérios de elegibilidade pré-definidos. Foram extraídos dados tais como as características dos participantes, lesão e características de procedimento e tempo de seguimento. A informação sobre os resultados clínicos (por exemplo, todas as causas de morte, infarto do miocárdio recorrente, revascularização do vaso-alvo [RVA], ou trombose de stent definida/provável) também foi registrada de forma independente. Todas as divergências foram resolvidas por consenso. A qualidade dos estudos foi avaliada de acordo com a ocultação, com base na administração do tratamento, ocultação do tratamento administrado; mascaramento dos pacientes, pesquisadores ou avaliadores de resultados clínicos, e a proporção de pacientes com total acompanhamento clínico¹². Além disso, uma pontuação numérica entre 0 e 5 foi atribuída como uma medida de desenho do estudo e da qualidade de relatórios com base na escala de Jadad¹³.

Análises estatísticas

As análises dos dados agrupados foram realizadas utilizando o software Review Manager 5.1 (Colaboração da Cochrane, Copenhagen, Dinamarca). Agrupamos os efeitos do tratamento e calculamos o risco relativo (RR) com um intervalo de confiança de 95% (IC) para todos os pontos finais, utilizando o modelo de efeitos aleatórios. A homogeneidade estatística foi quantificada com a estatística I² com uma escala de 0% a 100% (> 75% representava uma inconsistência entre-estudos muito grande)¹⁴. A análise de subgrupo foi realizada para testar a potencial influência de fatores clínicos, incluindo o tipo de SF, o tempo da dor até a angioplastia, duração da terapia antiplaquetária dupla, e o percentual de uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. As estimativas globais em análises de subgrupos foram calculadas com base nas observações mais longas, quando um estudo relatou achados de acompanhamento em momentos diferentes. Para a verificação da solidez dos resultados, foram realizadas análises de sensibilidade omitindo cada estudo em um momento da análise e, em seguida, calculando as estimativas globais para os demais estudos. O viés de publicação entre os estudos incluídos foi avaliado qualitativamente através do método do gráfico de funil. O nível de significância foi estabelecido em p < 0,05. Este trabalho foi organizado seguindo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*¹⁵.

Resultados

Nossa pesquisa inicial gerou 2.465 potenciais citações da literatura (Figura 1). Entre elas, 1.209 foram excluídas

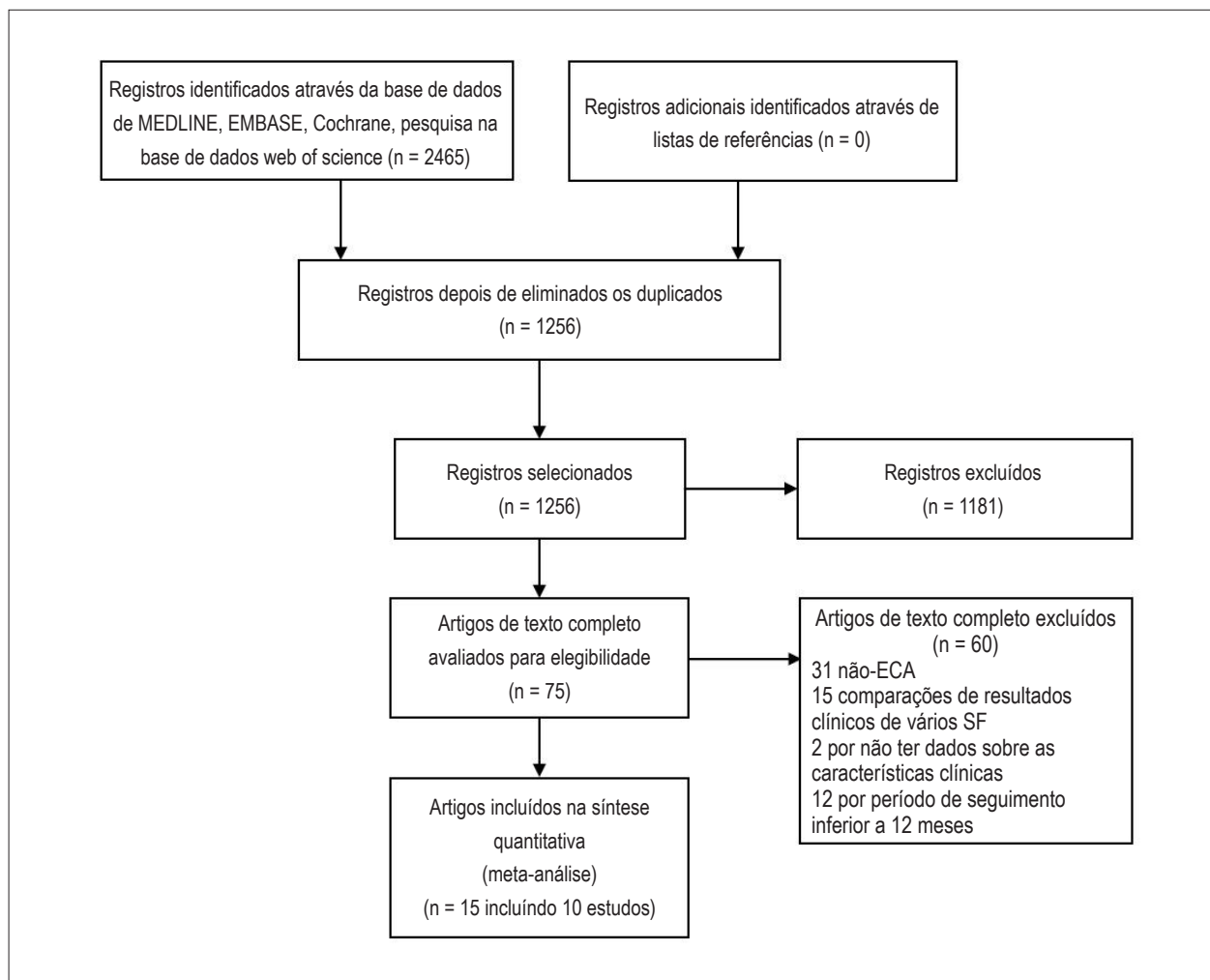


Figura 1 – Fluxograma da seleção de estudos para inclusão na meta-análise. SF: stents farmacológicos; ECR: estudos clínicos randomizados

eliminando as duplicações e pela revisão de títulos. Resumos de 1.256 artigos foram revisados e foram excluídos mais 1.181 artigos, deixando 75 para revisão completa da publicação. A partir de então, 60 foram excluídos (31 não-ECA; 15 comparando resultados clínicos de vários SF; 2 por não terem dados sobre as características clínicas; 12 por período de seguimento inferior a 12 meses). Finalmente, identificamos 15 artigos que relatam 10 estudos para análise^{3,4,16-28}.

Um total de 7.592 participantes com IMEST nos 10 estudos de longo prazo foram incluídos (Tabela 1). Deles, 4.601 foram distribuídos aleatoriamente em grupos SF e 2.991 para SNF. Entre os 10 estudos, 9 eram de dois grupos (seis para SS vs SC^{16,18-21,23-26,28}; dois para SP vs SC^{17,22,27}, um para SEE vs SC³) e o restante era de três grupos (SS vs SP vs SC)⁴. Sete estudos relatavam resultados de 1 ano de acompanhamento clínico^{3,4,19,20,22,24,26}; 3 relatavam dados de 2 anos^{4,17,24}; 4 relatavam dados de 3 anos^{16,18,25,28}, e 3 relatavam dados de mais de 4 anos^{21,23,27}. A maioria dos participantes era do sexo masculino e a média de idade variou entre os 59 e os 64 anos. O comprimento total do stent por paciente variou de 19 milímetros a 29 milímetros.

A duração da terapia antiplaquetária dupla variou de 3 a 12 meses, o percentual de uso de inibidores da glicoproteína IIb / IIIa foi de 51,75 % a 100% nos estudos incluídos. Além disso, o nível de qualidade para cada artigo foi classificado com uma pontuação de 3 a 4 de acordo com a escala de Jadad (Tabela 1).

A análise de agrupamento mostrou que não houve diferenças significativas na incidência de todas as causas de morte (1 ano de seguimento: RR = 0,90, p = 0,45, I² = 0%; 2 anos: RR = 0,75, p = 0,16, I² = 0%; 3 anos: RR = 0,80, p = 0,27, I² = 0%; > 4 anos: RR = 0,83, p = 0,28, I² = 0%; Figura 2) e trombose de stent definida / provável (1 ano: RR = 0,79, p = 0,15, I² = 0%; 2 anos: RR = 0,91, p = 0,79, I² = 0%; 3 anos: RR = 1,25, p = 0,33, I² = 0%; > 4 anos: RR = 1,00, p = 0,99, I² = 0%; Figura 3) entre SF e SC, independentemente da duração de seguimento em pacientes com IMEST. Além disso, o SF parecia adequado para reduzir a ocorrência de infarto do miocárdio recorrente (RR = 0,75, 95% CI 0,56-1,00, p = 0,05, I² = 0%; Figura 4) de 1 ano. No entanto, a superioridade do SF tornou-se não

Tabela 1 – Características basais dos pacientes de estudos clínicos randomizados incluídos na meta-análise

Primeiro autor, ano	Nome do estudo	Comparações	No. Inscrp	Idade média	Masc. %	Tempo do sintoma PCI, min	Vaso alvo DAE/ AME/ACD, %	Comprim. do stent, mm	TAP duração, m	Uso de GP IIb/IIIa inibidores, %	Seguimento, anos	Jaded pontuação
van der Hoeven BL 2008, Alary JZ 2010	MISSION	SS vs. SC	158/152	59	77.7	189	54.8/15.7/29.5	26.4	12	99.6	1, 3	4
Dirksen MT 2008, Vink MA 2011	PASSION	SP vs. SC	310/309	61	76	179	50/8.1/39.9	19	6	73.8	2, 5	4
Leibundgut G 2009	BASKET-AMI	SS vs. SC	75/74	62.1	80	ND	—	39	6	67	3	3
Lorenzo ED 2009	PASEO	SP vs. SS vs. SC	90/90/90	62.5	70	318	50.5/24.5/25	21	6	100	1, 2	4
Sabatè M 2012	EXAMINATION	SEE vs. SC	751/747	61.1	83	em 48h	40.5/14.5/43.5	23	12	52.5	1	4
Spaulding C 2006, 2011	TYPHOON	SS vs. SC	251/250	59.2	78.6	180	43.7/14.6/41.3	21.2	6	71.5	1, 4	4
Stone GW 2009	HORIZONS-AMI	SP vs. SC	2257/749	59.6	76.5	223	41/15.5/43.5	29	6-12	51.75	1	4
Valgimigli M 2007, Tebaldi M 2009	STRATEGY	SS vs. SC	87/88	63	73	180	45/19/36	23	3	100	1, 2, 5	4
Valgimigli M 2011	MULTISTRATEGY	SS vs. SC	372/372	64	75.9	195	43.5/15.5/39.3	21	3	100	3	4
Menichelli M 2007, Volini R 2010	SESAMI	SS vs. SC	160/160	62	80	240	49.7/12.8/37.5	18	12	74.9	1, 3	3

TAP: terapia antiplaquetária dupla; SEE: stents com eluição de everolimus; DAE: artéria descendente anterior esquerda; AME: artéria marginal esquerda; ND: não disponível; SP: stents com paclitaxel; ACD: artéria coronária direita; IMEST: infarto do miocárdio com elevação do segmento ST; TIMI: Trombolise no infarto do Miocárdio; SS: stents com sirolimus.

significativa com o prolongamento do período de observação (todos $p > 0,10$; Figura 4). Notavelmente, o risco de RVA em pacientes com IMEST recebendo colocação de SF foi drasticamente reduzido em comparação com os do SC durante 1 a 3 anos de seguimento (1 ano de seguimento: $RR = 0,47$ IC 95% 0,37-0,61, $p < 0,001$, $I^2 = 30\%$; 2 anos: $RR = 0,42$, 95% CI 0,25-0,70, $p < 0,001$, $I^2 = 37\%$; 3 anos: $RR = 0,53$, 95% CI 0,39-0,72, $p < 0,001$, $I^2 = 0\%$), e o efeito favorável do SF permaneceu praticamente constante até o acompanhamento máximo observado de mais de 4 anos ($RR = 0,57$, 95% CI 0,42-0,76, $p < 0,001$, $I^2 = 0\%$; Figura 5).

Nas análises de subgrupo, o SF e SEE de segunda geração, pode oferecer um benefício na redução do risco de trombose de stent em pacientes IMEST ($RR = 0,37$, 95% CI 0,15-0,87, $p = 0,02$, Tabela 2), enquanto que tanto o SS de primeira geração como o SP não mostraram benefício em comparação com o SC (ambos $p > 0,1$, Tabela 2). À exceção disto, não houve influências significativas de vários fatores clínicos importantes, tais como o tipo de SF, período de tempo desde o sintoma à angioplastia, a duração da terapia antiplaquetária, e a percentagem de utilização de inibidores da glicoproteína IIb / IIIa, no efeito benéfico do SF no RVA, com diferenças estatisticamente significativas (todos $p < 0,01$, Tabela 2). Além disso, na análise de sensibilidade por omissão de cada estudo em um momento da análise não teve qualquer influência relevante sobre outros resultados globais na meta-análise. Gráficos funil foram realizados para todos os resultados, e foi encontrada simetria essencial sobre RVA geral e trombose de stent, o que sugere que não houve viés de publicação na meta-análise.

Discussões

O presente estudo revelou que não houve diferenças significativas na incidência de todas as causas de morte e a trombose de stent definida / provável foi mostrada entre SF e SC em pacientes com IMEST durante seguimento de longo prazo. Notavelmente, a utilização de SF, SEE de segunda geração, proporcionou um efeito favorável sobre a redução do risco de trombose de stent, enquanto ambos SS e SP não mostraram benefício clínico. Além disso, em comparação com o implante de SC, a implantação de SF parecia estar associada à redução da incidência de 1 ano de infarto do miocárdio recorrente, mas o benefício não se manteve mais do que 2 anos. Além disso, o SF mostrou um benefício consistente na redução do risco de RVA durante a observação a longo prazo.

O desenvolvimento de SF foi concebido principalmente para melhorar ainda mais a utilidade clínica do stent coronário apontando para a potencial desvantagem da SC, fazendo essencialmente referência ao aumento da ocorrência de reestenose intra-stent. Como uma classe de agente imunossupressor e anti-proliferativo, o sirolimus, paclitaxe, zotarolimus ou o everolimus geralmente utilizados para eluir stents, exercem uma potente inibição da proliferação do fator de crescimento induzido da íntima vascular e das células do músculo liso do vaso²⁹. A combinação do efeito anti- hiperplasia com o suporte mecânico potente para a lesão da parede do vaso no SF produziu um benefício na diminuição da necessidade de nova revascularização em comparação só com SC ou a angioplastia

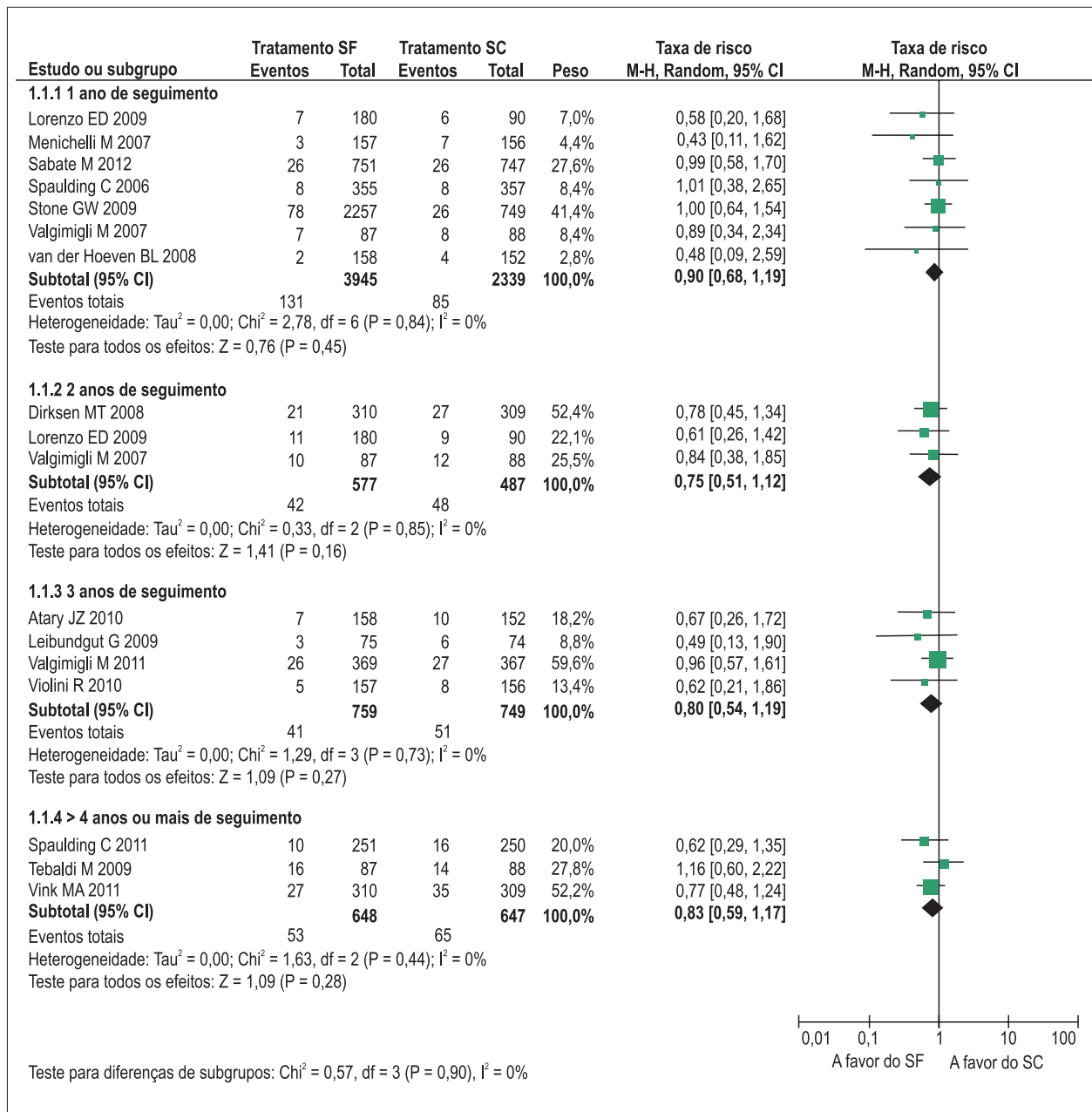


Figura 2 – Taxas de risco agrupadas de SF contra SC para a mortalidade por todas as causas. SC: stents de metal, IC: intervalo de confiança; SF: stents farmacológicos; M-H: Mantel-Haenszel.

durante o seguimento a curto prazo³⁰. Recentemente, surgiram preocupações quanto ao fenômeno "late catch-up" em SF, especialmente com stents de eluição de "limus", em doenças da artéria coronária não selecionadas³¹. Um estudo realizado por Awata et al. usando angioscopia, mostrou que SF retardava a reendotelização com placas imaturas e acelerava a cobertura neointimal aos 2 anos de seguimento³². Como consequência, foi demonstrado um aumento significativo na perda luminal tardia de 2 a 4 anos de seguimento³³. Um estudo randomizado demonstrou uma perda luminal menor aos 6 meses com SEE em comparação com SP. No entanto, esta vantagem inicial

desapareceu aos 3 anos de seguimento³⁴, sugerindo que a perda luminal tardia pode ocorrer em SF. No entanto, o perfil do fenômeno desfavorável em doenças das artérias coronárias de maior risco (por exemplo, IMEST) após a implantação de SF não está bem determinado. Um benefício clínico do SF mantido por mais de 4 anos, em termos de reintervenção na artéria previamente instrumentada sem excesso de trombose de stent provável ou definida foi identificado no estudo atual. Prudentemente, o resultado benéfico não confirmou a presença de late catch-up com significação clínica no cenário de pacientes IMEST que recebem tratamento SF.

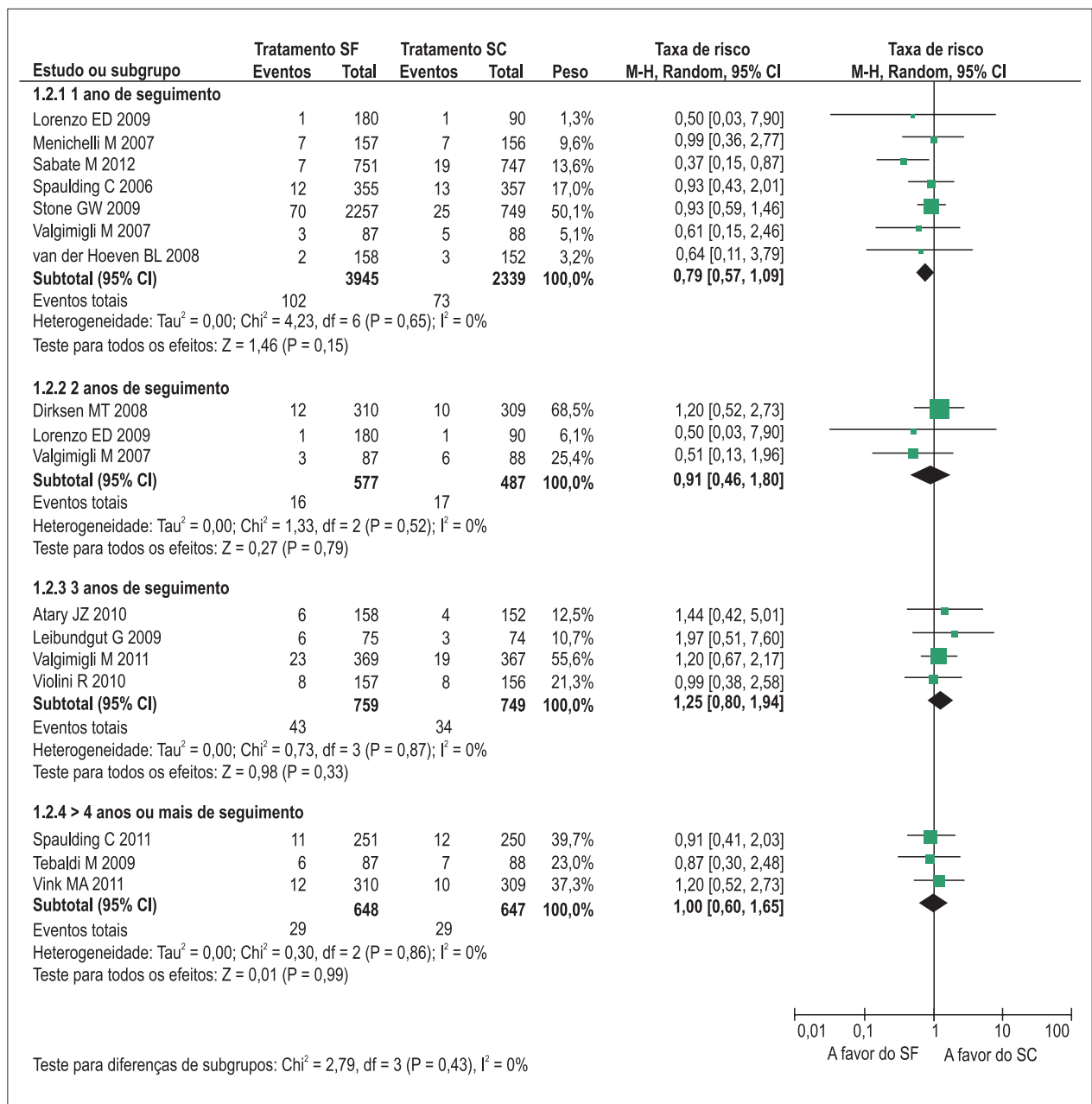


Figura 3 – Taxas de risco agrupadas de SF contra SC para trombose de stent definida ou provável. SC: stents de metal, IC: intervalo de confiança; SF: stents farmacológicos; M-H: Mantel-Haenszel.

A propensão à trombose de stent após implante de SF tem originado preocupações quanto à segurança em doenças da artéria coronária não selecionadas³⁵. No entanto, até o momento, não sabemos se o risco de trombose dos stents farmacológicos é maior em pacientes com IMEST com as lesões coronarianas trombóticas mais extensas possíveis. A implantação do SF em placas com rupturas com um grande núcleo necrótico (a lesão de base responsável pela maioria dos casos de IMEST) pode prejudicar as respostas de cura vascular e resultar potencialmente em um aumento das taxas de trombose do stent³⁶. No entanto, uma meta-análise anterior

comparando SF contra SC para síndromes coronárias agudas não mostrou uma evidência de aumento significativo do risco de trombose de stent associado à implantação de SF³⁷. Da mesma forma, o presente estudo não mostrou aumento significativo em eventos trombóticos fatais e morte por todas as causas associado à colocação de SF em pacientes com IMEST. Mesmo em uma classe especial de SF, referindo-se principalmente a SEE, um efeito favorável na redução do risco de trombose de stent foi mostrado no seguimento a longo prazo. O achado foi consistente com o resultado de uma meta-análise anterior de grande escala em doenças das artérias

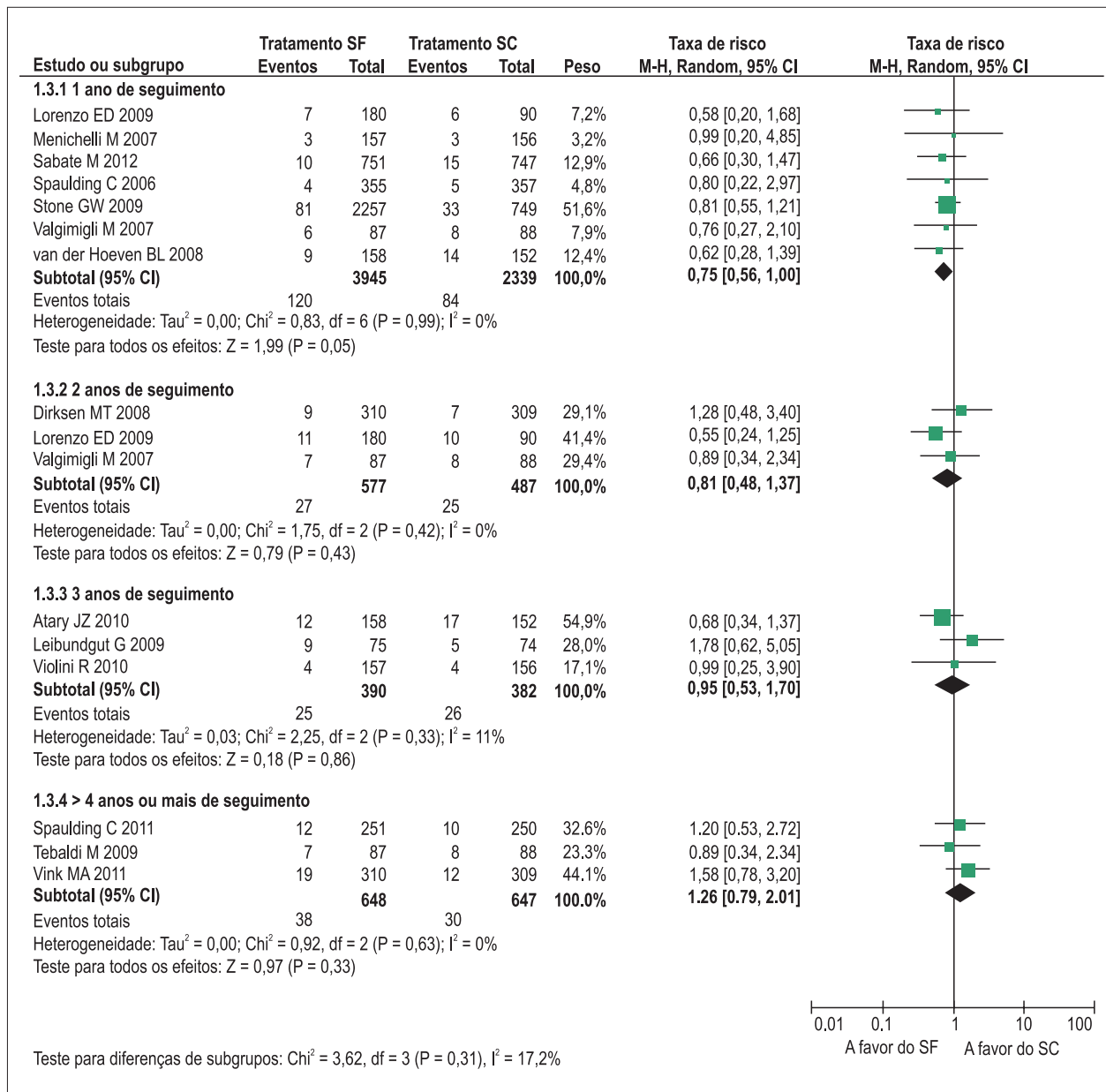


Figura 4 – Taxas de risco agrupadas de SF contra SC para infarto do miocárdio recorrente. SC: stents de metal, IC: intervalo de confiança; SF: stents farmacológicos; M-H: Mantel-Haenszel.

coronárias não selecionadas, indicando que o tratamento SEE teve a menor taxa de trombose de stent no período de 2 anos de implante de stent do que SC³⁸. Causalmente, a IMEST foi caracterizada pelas lesões coronarianas trombóticas maiores possíveis do que a não elevação do segmento ST, síndrome coronariana aguda ou as doenças coronarianas estáveis. Assim, presumimos que, em termos de redução do risco de trombose, a SEE pode ter sido superior em pacientes com lesões trombóticas maiores. Além disso, uma tendência favorável para reduzir o risco de infarto do miocárdio recorrente foi alcançada em grupo de tratamento SF no primeiro ano de acompanhamento, mas o benefício

potencial não se manteve durante a observação a longo prazo. Foi notável que a tendência de reinfarto relacionada com a colocação de SF foi substancialmente consistente com a de trombose de stent, cujo risco parecia ser inferior ao 1 ano de seguimento. O benefício potencial do SF na redução da taxa de reinfarto pode resultar em parte da sua tendência favorável para reduzir o risco de trombose de stent.

Metodologicamente, o uso do modelo de efeito aleatório, sem viés de publicação, e heterogeneidades estatísticas relativamente baixas entre os estudos incluídos corrigiu a desvantagem inerente e forneceu garantias para chegar a uma conclusão sólida. Além disso, análises de sensibilidade reforçaram a confirmação

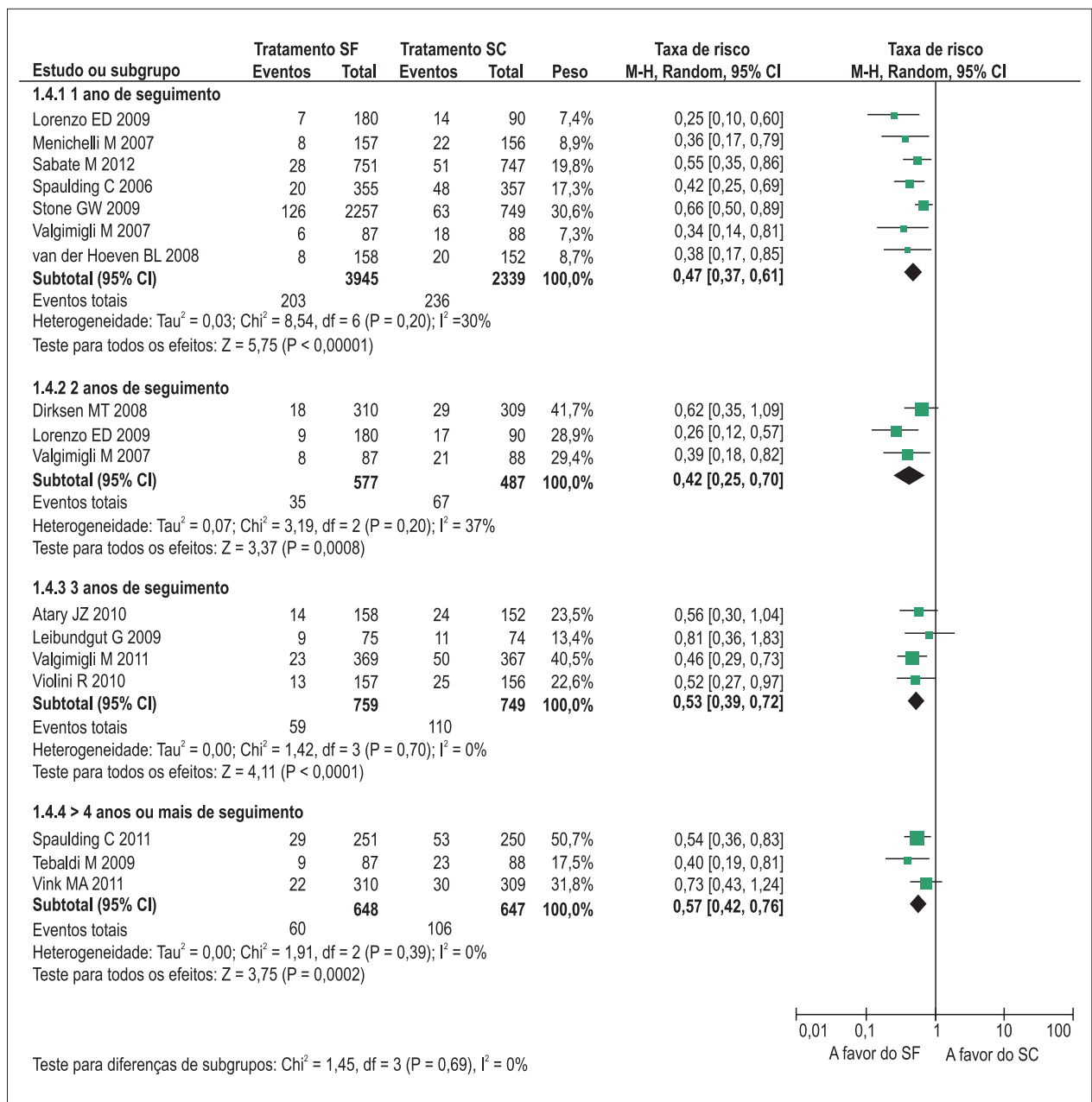


Figura 5 – Taxas de risco agrupadas de SF contra SC para revascularização do vaso alvo. SC: stents de metal, IC: intervalo de confiança; SF: stents farmacológicos; M-H: Mantel-Haenszel.

da credibilidade das estimativas da meta-análise. No entanto, foi gratificante constatar que esta meta-análise investigou os resultados clínicos a longo prazo do SF contra SC em pacientes com IMEST, cujos resultados não podem ser extrapolados automaticamente para a síndrome coronariana aguda sem supra-segmento ST. Além disso, o poder na análise de subgrupo dos dados em ≥ 2 anos de acompanhamento pode ser restrito pelo número limitado de estudos e as conclusões devem ser tiradas com cuidado. Portanto, são necessários mais estudos com observação de longo prazo para comprovar os resultados e conclusões da análise de subgrupo do presente estudo.

Conclusões

O presente estudo identificou o benefício persistente do SF para reduzir a necessidade de nova revascularização em pacientes com IMEST em seguimento a longo prazo. Embora o SF não ofereça um benefício na redução da mortalidade por todas as causas em comparação com o SC, o procedimento não aumentou o risco de trombose de stent, e mesmo o SEE pode diminuir significativamente a ocorrência clínica maligna nestes pacientes específicos com as maiores lesões coronarianas trombóticas possíveis. Além disso, o SF parece ser tão seguro como o SC,

Tabela 2 – Subgrupo de análise de revascularização do vaso alvo e trombose intra-stent

Subgrupos	No. de pacientes	RVA		Trombose do Stent	
		RR (95% CI)	p valor	RR (95% IC)	P valor
SS	2364	0,50 [0,40, 0,63]	< 0,001	1,12 [0,78, 1,60]	0,54
SP	3805	0,62 [0,44, 0,88]	0,007	0,98 [0,67, 1,46]	0,94
SEE	1498	0,55 [0,35, 0,86]	0,008	0,37 [0,15, 0,87]	0,02
Dor na angioplastia ≤ 3h	1295	0,57 [0,42, 0,76]	0,0002	1,00 [0,60, 1,65]	0,99
Dor na angioplastia > 3h	6133	0,54 [0,44, 0,67]	< 0,001	0,90 [0,63, 1,28]	0,55
TAP duração ≤ 6 m	2450	0,51 [0,39, 0,67]	< 0,001	1,11 [0,77, 1,60]	0,56
TAP duração > 6 m	5127	0,60 [0,49, 0,75]	< 0,001	0,81 [0,49, 1,33]	0,40
Uso de GP IIb/IIIa inibidores ≥ 90%	1491	0,43 [0,32, 0,58]	< 0,001	1,13 [0,71, 1,80]	0,61
Uso de GP IIb/IIIa inibidores < 90%	6086	0,62 [0,52, 0,74]	< 0,001	0,89 [0,63, 1,27]	0,52

IC: intervalo de confiança; TAP: terapia antiplaquetária dupla; SEE: stent de everolimus; GP: glicoproteína; SP: stent com eluição de paclitaxel stents; RR: razão de risco; SS: stent com sirolimus stents, RVA: revascularização do vaso alvo.

sem evidências de qualquer aumento de risco de longo prazo de todas as causas de morte e infarto do miocárdio recorrente. O presente estudo, uma meta-análise com base nos mais recentes dados disponíveis a partir de estudos clínicos randomizados que comparam SF versus SC em pacientes com IMEST, oferece importantes noções sobre a relativa segurança e eficácia dos SF.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Wang S; Obtenção de dados: Wang L, Wang H; Análise e interpretação dos dados: Wang L, Wang H, Li Z, Wang Y; Obtenção de financiamento: Dong P; Redação do manuscrito: Wang L, Wang H, Wang Y;

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dong P, Duan N, Zhao Y, Wang S.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Biondi-Zoccai G, Kastrati A, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-regression analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2008;126(1):37-44.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346(13):957-66.
- Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9852):1482-90.
- Di Lorenzo E, De Luca G, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, et al. The PASEO (PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty) Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(6):515-23.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293(17):2126-30.
- Daemen J, Tanimoto S, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, van de Sande M, Sianos G, et al. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). *Am J Cardiol.* 2007;99(8):1027-32.
- Kaltoft A, Kelbaek H, Thuesen L, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, et al. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year follow-up of the randomized DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(8):641-5.
- Piscione F, Piccolo R, Cassese S, Galasso G, De Rosa R, D'Andrea C, et al. Effect of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials and an adjusted indirect comparison. *EuroIntervention.* 2010;5(7):853-60.
- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial

- infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2193-204.
10. De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, Laarman GJ, Menichelli M, Kaiser C, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2009;133(2):213-22.
 11. Dibra A, Tiroch K, Schulz S, Kelbaek H, Spaulding C, Laarman GJ, et al. Drug-eluting stents in acute myocardial infarction: updated meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(6):345-57.
 12. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA*. 1999;282(11):1054-60.
 13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
 14. Ioannidis JP, Patsopoulos ND, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ*. 2007;335(7626):914-6.
 15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
 16. Atary JZ, van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, van der Bom JG, Atsma DE, et al. Three-year outcome of sirolimus-eluting versus bare-metal stents for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (from the MISSION! Intervention Study). *Am J Cardiol*. 2010;106(1):4-12.
 17. Dirksen MT, Vink MA, Suttorp MJ, Tijssen JG, Patterson MS, Slagboom T, et al; Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent; in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation (PASSION) investigators. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention*. 2008;4(1):64-70.
 18. Leibundgut G, Nietlisbach F, Pittl U, Brunner-La Rocca H, Kaiser CA, Pfisterer ME. Stent thrombosis up to 3 years after stenting for ST-segment elevation myocardial infarction versus for stable angina--comparison of the effects of drug-eluting versus bare-metal stents. *Am Heart J*. 2009;158(2):271-6.
 19. Menichelli M, Parma A, Pucci E, Fiorilli R, De Felice F, Nazzaro M, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1924-30.
 20. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al; TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1093-104.
 21. Spaulding C, Teiger E, Commeau P, Varenne O, Bramucci E, Slama M, et al. Four-year follow-up of TYPHOON (trial to assess the use of the CYPHer sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with Balloon angioplasty). *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):14-23.
 22. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1946-59.
 23. Tebaldi M, Arcozzi C, Campo G, Percoco G, Ferrari R, Valgimigli M; STRATEGY Investigators. The 5-year clinical outcomes after a randomized comparison of sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1900-1.
 24. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C, Malagutti P, Carletti R, Ferrari F, et al. Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(2):138-45.
 25. Valgimigli M, Campo G, Gambetti S, Bolognese L, Ribichini F, Colangelo S, et al; MULTICentre evaluation of Single high-dose bolus TiRoFiban versus Abciximab with sirolimus eluting STent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction study Investigators. Three-year follow-up of the MULTICentre evaluation of Single high-dose Bolus TiRoFiban versus Abciximab with Sirolimus-eluting STent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY). *Int J Cardiol*. 2013;165(1):134-41.
 26. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, Suraphakdee N, Putter H, Dijkstra J, et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION Intervention Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):618-26.
 27. Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ, Tijssen JG, van Etten J, Patterson MS, et al. 5-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a follow-up study of the PASSION (Paclitaxel-Eluting Versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):24-9.
 28. Violini R, Musto C, De Felice F, Nazzaro MS, Cifarelli A, Petitti T, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction 3-year results of the SESAMI (sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):810-4.
 29. Schomig A, Kastrati A, Wessely R. Prevention of restenosis by systemic drug therapy: back to the future? *Circulation*. 2005;112(18):2759-61.
 30. Stefanini GC, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368(3):254-65.
 31. Sheiban I, Chiribiri A, Galli S, Biondi-Zoccai G, Montorsi P, Beninati S, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for bare-metal in-stent restenosis: is there any evidence for a late catch-up phenomenon? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(8):783-8.
 32. Awata M, Kotani J, Uematsu M, Morozumi T, Watanabe T, Onishi T, et al. Serial angiographic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. *Circulation*. 2007;116(8):910-6.
 33. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005;111(18):2326-9.
 34. Garg S, Serruys P, Onuma Y, Dorange C, Veldhof S, Miquel-Hebert K, et al; SPIRIT II Investigators. 3-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(12):1190-8.
 35. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):998-1008.
 36. de la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, et al; ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Espanol sobre TROMbosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):986-90.
 37. Greenhalgh J, Hockenfull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD004587.
 38. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9824):1393-402.