Ricardo Alves da Costa

**Achados ultrassonográficos em lesões de bifurcação
coronária tratadas com stent único versus estratégia
com dois stents**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese
de Cardiologia, Entidade Associada da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego e
Sousa

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Ricardo Alves da

Achados ultrassonográficos em lesões de bifurcação coronária tratadas com stent único versus estratégia com dois stents / Ricardo Alves da Costa. – São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: José Eduardo Moraes Rego e Sousa.

Descritores: 1. LESÃO CORONÁRIA EM BIFURCAÇÃO 2. ULTRASSONOGRRAFIA 3. CONTENEDORES 4. ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTÂNEA 5. ATHEROSCLEROSE CORONÁRIA

USP/IDPC/Biblioteca/007/11

*“O temor do Senhor é o princípio da
sabedoria” Prov. 9:10*

*“Aquele que habita no esconderijo do
Altíssimo, à sombra do Onipotente
descansará” Salmos 91:1*

Dedicatória

Ao Deus Eterno, Criador, Mantenedor e Salvador, cuja essência é a misericórdia e o amor. A Ele toda honra e glória.

*Aos meus amados pais, Natanael e Rutinha,
Meu pai, meu amigo, ajudador, um exemplo de ideal, coragem e sabedoria; sempre presente em todos os momentos e circunstâncias. Meu agradecimento por acreditar no melhor de mim.
Minha mãe, um porto seguro em minha vida. Uma mulher sábia, mansa, sempre enxergando além das nuvens e tribulações. Meu agradecimento pelas incansáveis orações e força em todos os momentos.*

*À minha querida esposa Rinara,
O seu companherismo, compreensão e ajuda tem sido uma coluna forte de sustentação para mim. A ti de todo o meu coração.
E também, ao fruto maior de nosso amor, o pequeno Rafael, carregado pelo seu cuidado e proteção; à ele também dedicamos essa realização.*

À minha irmã, pela amizade e exemplo de garra e persistência.

*Aos meus tios Noé, Isolda e “irmão” Márcio,
A nobreza, retidão, tolerância e amor presentes em seu lar me marcaram profundamente. O convívio com vocês me fez acreditar nos sonhos e realizações.*

Ao estimado Dr. Colombo, incentivador e grande mestre na arte do tratamento das lesões de bifurcação coronária. Meu agradecimento por todo o ensino e confiança.

Agradecimentos

*Ao Prof. Dr. J. Eduardo Sousa, estimado orientador e incentivador,
Um homem de palavra, cuja liderança, exercida pelo exemplo e
conduta linear, servem-me de guia.*

*À Prof^a. Dra. Amanda Sousa, uma líder visionária,
Meu agradecimento pelas oportunidades e pelas palavras de incentivo
e apoio em todos os momentos.*

*Aos Drs. Fausto Feres e Alexandre Abizaid, pelo suporte e apoio que
se fizeram sentir em incontáveis oportunidades ao longo da confecção deste
trabalho.*

Ao Dr. Ribamar, “há amigo mais chegado que um irmão”.

*Aos Drs. Rodolfo Staico e Dimytri Siqueira, pelo apoio,
companheirismo e amizade, sempre presentes nas lutas do dia a dia.*

*Aos Drs. Sérgio Braga, Galo Maldonado, Luiz Alberto Mattos, Luiz
Fernando Tanajura, Andrea Abizaid, Áurea Chaves, Marinella Centemero,
Ana Cristina Seixas, e Ibraim Pinto pelo convívio e suporte.*

*Aos funcionários Wagner, Reginaldo, Marcos e Marcelo, pela
colaboração e presteza incansáveis.*

Ao Prof. Dr. Nagib Haddad, pela excelência no ensino.

*Aos estatísticos Marcus Estanislao, Cecília Farhat e Lucas Damiani
pela prontidão, agilidade e competência.*

*À Dra. Mabília Godinho, e secretárias Janeide Santos e Valquíria
Dias, pela dedicação e preciosa ajuda.*

*Aos colegas de pós-graduação pelo companheirismo e bons
momentos que, com certeza, ficarão marcados.*

*Aos ex-residentes e atuais do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
pela inestimável ajuda no atendimento dos casos que serviram de substrato
para este estudo.*

*A todos os funcionários da hemodinâmica do Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia, que de forma direta ou indireta, trabalharam para
a concretização deste trabalho.*

À Mirela, pelo auxílio despendido durante o processo todo.

*Aos membros da banca de qualificação Drs. Ibraim Pinto, Luiz Alberto
Mattos, e Marco Perin pela importante avaliação e valiosas observações.*

*Aos pacientes que tão gentilmente aceitaram fazer parte deste
estudo. Vocês são o objetivo maior de nosso esforço.*

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de acrônimos

Lista de figuras

Lista de siglas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	6
1.2 Hipótese	6
2 REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 Anatomia da bifurcação coronária	8
2.1.2 Caracterização <i>ex-vivo</i> de bifurcações coronárias	9
2.2 Dinâmica de fluxo em bifurcações coronárias	11
2.3 Doença aterosclerótica em bifurcação coronária	13
2.3.1 Distribuição da placa aterosclerótica	13
2.3.2 Variabilidade anatômica	14
2.3.3 Classificação das lesões	16
2.4 Tratamento percutâneo	20
2.4.1 Angioplastia transluminal percutânea	20
2.4.2 Stents	22
2.4.2.1 Técnicas	23
2.4.2.1.1 Stent único	23
2.4.2.1.2 T provisional (TAP)	25
2.4.2.1.3 Stent duplo com implante inicial de stent no RL	27
2.4.2.1.3.1 T tradicional	28
2.4.2.1.3.2 T modificada (<i>crush</i>)	29
2.4.2.1.3.3 <i>Crush com balão</i>	31
2.4.2.1.3.4 <i>Culotte</i>	32
2.4.2.1.4 <i>Kissing stents</i>	34
2.4.2.1.4.1 V	34
2.4.2.1.4.2 SKS	36

2.4.2.1.4.3 SKS modificada	37
2.4.3 Séries clínicas	39
2.4.3.1 Stents não-farmacológicos	39
2.4.3.2 Stents farmacológicos	40
2.4.3.2.1 Stents farmacológicos vs. stents não-farmacológicos ...	41
2.4.3.2.2 Stent único vs. stent duplo com SF	41
2.4.3.2.3 Séries de mundo real	46
2.5 Achados ultrassonográficos em bifurcações	46
2.5.1 Análise pré-procedimento	47
2.5.2 Análise pós-procedimento e seguimento tardio	49
3 MÉTODOS	53
3.1 Desenho do estudo	54
3.1.1 Objetivos	54
3.1.2 Hipótese	54
3.2 Casuística e população-alvo	55
3.2.1 Aspectos éticos	56
3.2.2 Critérios de inclusão	56
3.2.2.1 Critérios clínicos de inclusão	56
3.2.2.2 Critérios angiográficos de inclusão	57
3.2.3 Critérios de exclusão	57
3.2.3.1 Critérios clínicos de exclusão	57
3.2.3.2 Critérios angiográficos de exclusão	58
3.3 Descrição do dispositivo	59
3.4 Procedimento	60
3.4.1 Tratamento percutâneo	61
3.4.1.1 Randomização	62
3.4.1.2 Tratamento com stent único (técnica provisional)	63
3.4.1.2.1 Critérios de cruzamento	64
3.4.1.3 Estratégia de tratamento com dois stents	64
3.4.1.4 Implante de stents adicionais	65
3.4.1.5 Falência do ramo lateral	66
3.4.1.6 Guia do procedimento com ultrassom	66
3.4.2 Terapia antitrombótica	67
3.4.3 Avaliação pós-procedimento	68
3.5 Seguimento tardio	68

3.6 Definições	69
3.7 Desfechos do estudo	71
3.7.1 Desfecho primário	71
3.7.2 Desfechos secundários	71
3.8 Análise angiográfica	72
3.8.1 Protocolo de aquisição de imagens angiográficas	73
3.8.2 Análise qualitativa	74
3.8.2.1 Classificação das lesões de bifurcação	75
3.8.2.2 Ângulos da bifurcação	76
3.8.2.3 Complicações angiográficas	77
3.8.3 Análise angiográfica quantitativa	78
3.8.3.1 ACQ pré-procedimento	79
3.8.3.2 ACQ segmentar	80
3.9 Análise ultrassonográfica	84
3.9.1 Aquisição das imagens ultrassonográficas	84
3.9.2 Análise das imagens ultrassonográficas	86
3.9.2.1 Análise qualitativa	86
3.9.2.2 Análise ultrassonográfica quantitativa	88
3.9.2.2.1 Análise quantitativa segmentar	92
3.9.2.3 Distribuição da placa	94
3.10 Análise estatística	96
3.10.1 Definição dos grupos do estudo	96
3.10.2 Cálculo do tamanho de amostra	97
3.10.3 Apresentação dos dados e testes realizados	97
4 RESULTADOS	100
4.1 Alocação dos pacientes nos grupos do estudo	101
4.2 Resultados nos pacientes tratados (ITT)	102
4.2.1 Características clínicas basais (ITT)	102
4.2.2 Características angiográficas (ITT)	105
4.2.3 Procedimento (ITT)	108
4.2.3.1 Evolução intrahospitalar (ITT)	113
4.2.4 Angiografia coronária quantitativa (ITT)	114
4.2.5 Análise de ultrassom intracoronário (ITT)	124
4.2.6 Preditores de falência da estratégia provisional	131
4.2.7 Resultados clínicos (ITT)	132

4.3 Resultados nos pacientes randomizados por tratamento recebido	135
4.3.1 Preditores de reestenose binária angiográfica	137
4.4 Resultados no grupo registro	139
4.4.1 Preditores de insucesso da pré-dilatação do ramo lateral	140
4.5 Achados ultrassonográficos na população total do estudo	141
4.5.1 Pré-procedimento	141
4.5.2 Análise seriada	142
5 DISCUSSÃO	144
5.1 Considerações preliminares	145
5.2 Considerações técnicas	146
5.2.1 Pré-dilatação do ramo lateral	146
5.2.1.1 Acesso ao ramo lateral	148
5.2.2 Técnicas de stent duplo	150
5.2.3 Pós-dilatação	152
5.2.4 Ângulo da bifurcação	155
5.3 Achados ultrassonográficos	158
5.3.1 Impacto clínico dos achados ultrassonográficos e reestenose	161
5.4 Preditores de falência	166
5.5 Limitações dos estudos comparativos prévios	170
5.5.1 Considerações relacionadas ao protocolo do estudo	173
5.5.1.1 Utilização de desfecho substituto	174
6 CONCLUSÕES	178
7 ANEXOS	180
8 REFERÊNCIAS	182

LISTA DE ABREVIATURAS

atm.	atmosfera(s)
ed.	edição
et al.	e outros
ex.	exemplo(s)
fig.	figura(s)
i.e.	ou seja
seg.	segmento
vs.	versus

LISTA DE ACRÔNIMOS

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ARC	Academic Research Consortium
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
BBC ONE	British Bifurcation Coronary Study: Old, New, and Evolving Strategies
BBK	Bifurcations Bad Krozingen
CACTUS	Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents
CASS	Coronary Artery Surgery Study
DESIRE	Drug-Eluting Stent in the Real World
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
INSIDE	Intravascular Investigation of the Parent Vessel and Side Branch of Coronary Bifurcation Lesions Treated with Different Stenting Techniques
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
SCANDSTENT	Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease
SIRIUS	Sirolimus-Eluting Stent Versus Standard Stents in Patients With Stenosis in Native Coronary Artery
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Lesão de bifurcação coronária	3
Figura 2 – Ilustração dos segmentos anatômicos da bifurcação coronária	9
Figura 3 – Ilustração do fluxo coronário laminar no sítio de bifurcação	14
Figura 4 – Imagens angiográficas de lesões de bifurcação coronária	15
Figura 5 – Classificações de lesões de bifurcação coronária	16
Figura 6 – Lesões de bifurcação de acordo com a <i>classificação de Medina</i>	18
Figura 7 – Comparação entre classificações	18
Figura 8 – Lesões de bifurcação coronária verdadeiras	19
Figura 9 – Técnica de stent único	24
Figura 10 – Técnica TAP	26
Figura 11 – Técnica T tradicional	28
Figura 12 – Técnica <i>crush</i>	30
Figura 13 – Técnica <i>crush com balão</i>	32
Figura 14 – Técnica <i>cullote</i>	33
Figura 15 – Técnica V	35
Figura 16 – Técnica SKS	36
Figura 17 – Técnica SKS modificada	38
Figura 18 – Análise ultrassonográfica pré-procedimento I	47
Figura 19 – Análise ultrassonográfica pré-procedimento II	48
Figura 20 – Metodologia de análise de ultrassom em bifurcações	49
Figura 21 – Subexpansão do stent no ramo lateral	50
Figura 22 – Caso de reestenose no ramo lateral	51
Figura 23 – Pacientes incluídos no estudo	55
Figura 24 – Desenho do dispositivo <i>Xience V</i>	59
Figura 25 – <i>Classificação de Medina modificada</i>	76
Figura 26 – Medição do ângulo distal da bifurcação	77
Figura 27 – Método de ACQ para bifurcações	81
Figura 28 – Excentricidade da lesão	87
Figura 29 – Metodologia para análise volumétrica dos segmentos de interesse da bifurcação.....	90
Figura 30 – Quadrantes da bifurcação	95
Figura 31 – Fluxograma de inclusão de pacientes	102

Figura 32 – Vaso-alvo (ITT)	106
Figura 33 – Gráfico <i>blox plot</i> avaliando o diâmetro do cateter balão e a pressão durante pós-dilatação do RL (ITT)	109
Figura 34 – Técnicas de implante de stent nos grupos randomizados (ITT)	112
Figura 35 – Perda tardia do lúmen aos 9 meses	119
Figura 36 – Comparação do índice de PTL (ITT)	120
Figura 37 – Comparação do ganho líquido (ITT)	121
Figura 38 – Taxas de reestenose no seguimento de 9 meses (ITT)	122
Figura 39 – Localização da reestenose de acordo com o grupo alocado (ITT)	123
Figura 40 – Desfecho primário	129
Figura 41 – AML no óstio do RL nos pacientes randomizados por tratamento recebido	135
Figura 42 – Gráfico tipo <i>blox plot</i> comparando os ângulos proximal e distal da bifurcação no pré-procedimento vs. pós-procedimento de acordo com o tratamento recebido	136
Figura 43 – Taxas de reestenose de acordo com o tratamento recebido	137
Figura 44 – Curva ROC avaliando o valor ótimo de percentual de estenose do RL no pré-procedimento	140
Figura 45 – Distribuição da placa no óstio do RL a cada milímetro do óstio	141
Figura 46 – Gráfico mostrando a variação do volume do lúmen (RL sem stent) vs. stent (RL com stent) no pré-procedimento, pós-procedimento e seguimento tardio	142
Figura 47 - Curvas ROC avaliando a área mínima do lúmen no óstio do RL ótima ao final do procedimento	143
Figura 48 – Características preditoras de dificuldade de acesso ao RL	149
Figura 49 – Deterioração do RL após implante de stent no VP	167
Figura 50 – Impacto da extensão da lesão na ICP com estratégia provisional	169

LISTA DE SIGLAS

ACQ	angiografia coronária quantitativa
AL	área do lúmen
AMEE	área de membrana elástica externa
AML	área mínima do lúmen
AMS	área mínima do stent
AS	área do stent
AP	acúmulo de placa
AST	área de secção transversal
ATC	angioplastia transluminal coronária
AVE	acidente vascular encefálico
CD	coronária direita
CRM	cirurgia de revascularização do miocárdio
Cx	(artéria coronária) circunflexa
DA	(artéria coronária) descendente anterior
DE	diâmetro de estenose
DML	diâmetro mínimo do lúmen
DP	desvio padrão
DRV	diâmetro de referência do vaso
ECAM	eventos cardíacos adversos maiores
ECG	eletrocardiograma
GI	ganho imediato
GL	ganho líquido

HNI	hiperplasia neointimal
IC	intervalo de confiança
ICP	intervenção coronária percutânea
IMC	índice de massa corpórea
IR	índice de remodelamento
ITT	intenção de tratar
LSN	limite superior do normal
MEE	membrana elástica externa
PTL	perda tardia do lúmen
RL	ramo lateral
RLA	revascularização da lesão-alvo
RVA	revascularização do vaso-alvo
SCA	síndrome coronária aguda
SF	stent(s) farmacológico(s)
SKS	simultaneous kissing-stents
SNF	stent(s) não-farmacológico(s)
TCE	tronco de coronária esquerda
VP	vaso principal
VPI	volume da placa + íntima

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$	maior que
$<$	menor que
$\geq$	maior ou igual a
$\leq$	menor ou igual a
$=$	igual
$^{\circ}$	graus
$+$	mais
$-$	menos
$\pm$	mais ou menos
$\%$	percentual
α	alfa
β	beta
cm	centímetro
mm	milímetro
mm ²	milímetro quadrado
mm ³	milímetro cúbico
T	técnica de implante de stents em formato T em lesão de bifurcação coronária
V	técnica de implante de stents em formato V em lesão de bifurcação coronária

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados do estudo NORDIC	43
Tabela 2 – Resultados do estudo CACTUS	44
Tabela 3 – Resultados do estudo BBC ONE	45
Tabela 4 – Características clínicas basais dos pacientes randomizados (ITT)	103
Tabela 5 – Apresentação clínica (ITT)	104
Tabela 6 – Terapia medicamentosa oral pré-procedimento (ITT)	104
Tabela 7 – Características angiográficas pré-procedimento (ITT)	105
Tabela 8 – Morfologia do vaso principal (ITT)	107
Tabela 9 – Morfologia do ramo lateral (ITT)	108
Tabela 10 – Dados do procedimento (ITT)	110
Tabela 11 – Complicações angiográficas periprocedimento (ITT)	111
Tabela 12 – ACQ pré-procedimento (ITT)	114
Tabela 13 – ACQ do vaso principal no pós-procedimento (ITT)	115
Tabela 14 – ACQ do ramo lateral no pós-procedimento (ITT)	116
Tabela 15 – ACQ do vaso principal no seguimento de 9 meses (ITT)	117
Tabela 16 – ACQ do ramo lateral no seguimento de 9 meses (ITT)	118
Tabela 17 – Reestenose binária angiográfica aos 9 meses (ITT)	122
Tabela 18 – Tipos de reestenose	124
Tabela 19 – Análise ultrassonográfica morfológica pré-procedimento (ITT)	125
Tabela 20 – Análise ultrassonográfica quantitativa do VP no pré-procedimento (ITT)	126
Tabela 21 – Análise ultrassonográfica quantitativa do RL no pré-procedimento (ITT)	127
Tabela 22 – Análise ultrassonográfica quantitativa no pós-procedimento (ITT) ...	128
Tabela 23 – Análise ultrassonográfica quantitativa do VP aos 9 meses (ITT)	130
Tabela 24 – Análise ultrassonográfica quantitativa do RL aos 9 meses (ITT)	131
Tabela 25 – Eventos clínicos adversos até 12 meses	133
Tabela 26 – Casos de reestenose	134
Tabela 27 – Preditores independentes de reestenose binária angiográfica no RL no seguimento de 9 meses	138
Tabela 28 – Área mínima do lúmen preditora	143
Tabela 29 – Critérios de cruzamento	173

RESUMO

Costa, RA. *Achados ultrassonográficos em lesões de bifurcação coronária tratadas com stent único versus estratégia com dois stents* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2011. 206p.

Estudos comparativos prévios com inclusão de lesões de bifurcação selecionadas sugerem ausência de benefício de implante eletivo de dois versus stent único. No entanto, a aplicabilidade do técnica provisional parece ser dependente da complexidade da lesão de bifurcação. A área luminal da lesão após tratamento percutâneo, conforme medida pelo ultrassom intracoronário, tem demonstrado valor preditivo significativo na evolução tardia dos pacientes submetidos a ICP. Os objetivos desta análise foram avaliar as dimensões lumbares de lesões de bifurcação coronária complexas tratadas por ICP, conforme a análise pelo ultrassom, e correlacionar os achados com os resultados imediatos e tardios. Também objetivou-se identificar preditores angiográficos e ultrassonográficos de falência do ramo lateral nos diferentes passos do tratamento e seguimento. Entre maio de 2008 e agosto de 2009, 59 pacientes portadores de lesão de bifurcação complexa, com comprometimento significativo (estenose > 50%) dos dois ramos e lesão no ramo lateral estendendo-se além do óstio, foram abordados inicialmente com pré-dilatação do ramo lateral, a qual foi realizada com sucesso (estenose < 50%, fluxo TIMI 3, sem dissecação) em 54 pacientes (91,5%). Esses pacientes foram então randomizados para tratamento com stent único (estratégia provisional) (n = 27) versus stent duplo (n = 27). Durante o procedimento, 6 pacientes alocados no grupo stent único apresentaram falência do tratamento no ramo lateral (estenose residual >50%, fluxo TIMI < 3 ou dissecação), sendo que, 5 pacientes receberam stent adicional no ramo lateral para otimizar o resultado angiográfico. Ao final do procedimento, os valores médios e desvios padrão (DP) da área mínima do lúmen no óstio do ramo lateral (desfecho primário) foram 3,37 (1,62) mm² no grupo stent único versus 5,50 (1,41) mm² no grupo stent duplo (p < 0,001), conforme a alocação randômica. No seguimento angiográfico de 9 meses, as taxas de reestenose no ramo lateral foram 21,7% no grupo stent único versus 4% no grupo stent duplo (p = 0,06), sendo que, todas as recorrências envolveram a localização ostial. Considerando-se o tratamento recebido, a taxa de reestenose no ramo lateral foi significativamente maior nos pacientes tratados com stent único versus stent duplo (27,8% versus 3,3%, p = 0,01). Os preditores de falência da estratégia provisional foram: excêntricidade da lesão (p = 0,02), área mínima do lúmen (p = 0,08) e diâmetro mínimo do lúmen no óstio do ramo lateral (p = 0,06), extensão da lesão (p = 0,09) e percentual de estenose (p = 0,07) do ramo lateral. Com relação a reestenose angiográfica no ramo lateral, os preditores foram: área mínima do lúmen no óstio do ramo lateral ao final do procedimento (p = 0,03), tratamento com stent duplo (p = 0,02), diâmetro mínimo do lúmen (p = 0,03) e percentual de estenose (p = 0,02) no óstio do ramo lateral ao final do procedimento, ganho imediato no óstio do ramo lateral (p = 0,09) e diâmetro de referência do ramo lateral (p = 0,03). Estes resultados sugerem que lesões de bifurcação coronária complexas beneficiam-se de tratamento percutâneo com abordagem inicial com estratégia de dois stents, sendo que, tal benefício esteve relacionado a obtenção de maior área luminal no óstio do ramo lateral.

Descritores: Lesão coronária em bifurcação, ultrassonografia, contenedores, angioplastia transluminal percutânea, aterosclerose coronária.

SUMMARY

Costa, RA. *Intravascular ultrasound findings in coronary bifurcation lesions treated with single stenting versus double stenting strategies* [thesis]. Institute Dante Pazzanese of Cardiology, Associate Entity of the University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2011. 206p.

Previous comparative studies including selected bifurcation lesions have shown no advantage of elective double stenting implantation versus single stenting. However, the applicability of the provisional technique appears to be dependent on the bifurcation lesion complexity. The lesion luminal area after percutaneous treatment, as assessed by intravascular ultrasound, has demonstrated significant predictive value in the late follow-up of patients undergoing PCI. The objectives of this analysis were to evaluate the lesion luminal dimensions of complex coronary bifurcation lesions, as assessed by intravascular ultrasound, and to correlate such findings with acute and late outcomes. Also, it was aimed to identify angiographic and intravascular ultrasound predictors of side branch failure throughout the procedural steps and follow-up. Between may 2008 and august 2009, 59 patients with complex bifurcation lesions, including significant involvement ($> 50\%$ stenosis) of both branches and side branch lesion length extending from its ostium, were approached initially with side branch predilatation, which was successful ($< 50\%$ stenosis, TIMI 3 flow, no dissection) in 54 patients (91.5%). These patients were then randomized for treatment with single stenting (provisional strategy) ($n = 27$) versus double stenting ($n = 27$). During procedure, 6 patients allocated in the single stenting arm presented side branch failure ($> 50\%$ residual stenosis, TIMI flow < 3 or dissection), given that 5 patients received an additional stent in the side branch in order to optimize the angiographic result. At final procedure, the mean value and standard deviation (SD) for minimum lumen area at the side branch ostium (primary endpoint) were $3.37 (1.62) \text{ mm}^2$ in single stenting versus $5.50 (1.41) \text{ mm}^2$ in double stenting ($p < 0.001$), according to the randomized allocation. In the angiographic follow-up at 9 months, the restenosis rates in the side branch were 21.7% in single stenting versus 4% in double stenting ($p = 0.06$), given that all recurrences involved the ostial location. Considering the treatment received, the side branch restenosis rate was significantly increase among patients treated with single stenting versus double stenting (27.8% versus 3.3%, $p = 0.01$). The predictors of provisional strategy failure were: lesion eccentricity ($p = 0.02$), minimum lumen area ($p = 0.08$) and minimum lumen diameter in the side branch ostium ($p = 0.06$), lesion length ($p = 0.09$) and percent diameter stenosis ($p = 0.07$) of the side branch. Regarding angiographic restenosis in the side branch, predictors were: minimum lumen area in the side branch ostium at final procedure ($p = 0.03$), treatment with double stenting ($p = 0.02$), minimum lumen diameter ($p = 0.03$) and percent diameter stenosis ($p = 0.02$) in the side branch ostium at final procedure, acute gain at the side branch ostium ($p = 0.09$) and side branch reference diameter ($p = 0.03$). These results suggest that complex coronary bifurcation lesions may benefit from a primary percutaneous approach with double stenting strategy, given that most such benefit was associated with a larger lumen area obtained at the side branch ostium.

Descriptors: Coronary bifurcation lesion, ultrasonography, containers, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

A doença aterosclerótica caracteriza-se pelo desenvolvimento de placas obstrutivas de conteúdo lipídico, fibroso e calcificado nos vasos arteriais do corpo humano. De maneira geral, sua fisiopatologia inclui evolução progressiva e comprometimento disseminado do leito arterial de vários órgãos e sistemas, podendo desenvolver aterotrombose clínica.¹ A doença arterial coronária apresenta elevada prevalência já a partir da quarta ou quinta décadas de vida, estando associada a quadros clínicos sintomáticos e incapacitantes, com altos custos sociais e econômicos para os sistemas de saúde. Digno de nota é o fato da doença arterial coronária ser a principal causa de mortalidade no mundo ocidental.^{2, 3} Logo, seu diagnóstico e tratamento otimizado permanecem essenciais para a melhora do prognóstico e sobrevida dos pacientes portadores dessa enfermidade.

A doença arterial coronária com envolvimento de segmento bifurcado é encontrada com frequência relativamente alta nos pacientes submetidos a procedimentos de revascularização do miocárdio.⁴ O termo lesão de bifurcação coronária refere-se ao acometimento aterosclerótico das artérias coronárias no sítio de divisão do vaso proximal e seus ramos distais (fig. 1).⁵

Figura 1. Lesão de bifurcação coronária. .

Atualmente, as lesões de bifurcação coronária representam em torno de 20% das lesões submetidas a intervenção coronária percutânea (ICP).⁶ Historicamente, a ICP em bifurcações tem sido associada a taxas de sucesso do procedimento relativamente baixas (< 90%) e altas taxas de reestenose binária angiográfica (até 62%), as quais são associadas a taxas de revascularização da lesão-alvo (RLA) em até 38% no seguimento tardio. Tais resultados estão principalmente relacionados a ocorrência de complicações imediatas e recorrências no ramo lateral (RL) das lesões de bifurcação.⁷⁻¹²

A ICP em bifurcações continua a ser um tema de grande interesse e controvérsia por causa da complexidade para se obter um resultado ótimo no vaso principal (VP) e uma patência adequada no RL. Essa complexidade é responsável pela alta incidência de complicações periprocedimento e pelos piores resultados clínicos obtidos quando comparados aos resultados da ICP em lesões não-bifurcadas. Muitas abordagens técnicas foram desenvolvidas para o tratamento percutâneo de lesões de bifurcação, no entanto, o risco de comprometimento (falência) do RL (ex.: dissecação, distúrbio de fluxo, oclusão, estenose residual significativa, e reestenose angiográfica) continua a ser motivo de preocupação para o intervencionista.^{5, 13} Notavelmente, em torno de 70 a 80% das recorrências (i.e. reestenose binária angiográfica) ocorrem de maneira sistemática no óstio do RL.^{12, 14-16} Ainda que o comprometimento tardio do RL não seja sempre significativo, conforme avaliação fisiológica,¹⁷ ele pode resultar em complicações clínicas como infarto do miocárdio periprocedimento. Uma série de estudos prévios demonstrou que o prognóstico do RL em lesões de bifurcação submetidas a ICP está diretamente relacionado a complexidade anatômica e morfológica incluindo o grau de obstrução (estenose) do RL e o tamanho do território miocárdico correspondente irrigado.⁵

Dentre as abordagens percutâneas mais utilizadas atualmente, está o tratamento com stent único, ou seja, implante de stent de forma planejado no VP com implante de stent no RL apenas se necessário. Essa abordagem mais simplificada é conhecida como estratégia de stent provisional, ou simplesmente estratégia provisional.¹⁸ As outras alternativas incluem

tratamentos mais complexos, incluindo implante de stent em ambos os ramos da bifurcação (VP e RL). De uma maneira geral, o tratamento percutâneo com estratégia com dois stents (stent duplo) está associada a maior previsibilidade em relação a patência do RL comparado ao tratamento com stent único;¹⁹ no entanto, resultados de uma série de estudos prévios com stents farmacológicos (SF), incluindo lesões de bifurcação selecionadas tratadas com stent único vs. stent duplo, não demonstraram benefícios a favor do implante eletivo de stent duplo.^{16, 20-24} Pelo contrário, alguns estudos até sugeriram pior prognóstico com a estratégia complexa, uma vez que essa abordagem esteve associada a maior incidência de infarto do miocárdio periprocedimento.²² Entretanto, a aplicabilidade da estratégia provisional parece ser dependente da complexidade da lesão,⁵ uma vez que, resultados de séries clínicas de mundo real incluindo lesões de bifurcação mais complexas que aquelas incluídas nos ensaios clínicos randomizados, demonstram utilização de abordagem com dois stents entre 35 a 45% para obter-se sucesso do procedimento,^{25, 26} à despeito das evidências científicas provenientes de estudos comparativos randomizados favorecendo o tratamento mais simples com a estratégia provisional.

O ultrassom intracoronário (ultrassom) é um método de imagem bi-dimensional invasivo que permite a análise, caracterização e mensuração das camadas internas e externas do vaso coronário através da emissão de ondas sonoras a partir do lumen coronário.²⁷ Estudos prévios com análise de ultrassom em lesões coronárias demonstraram que as características morfológicas das placas ateroscleróticas assim como as dimensões

luminares do vaso são preditores de resultados imediatos e tardios em pacientes submetidos a ICP.^{28, 29}

1.1 Objetivos

Os objetivos desta análise foram avaliar as dimensões luminares de lesões de bifurcação coronária complexas tratadas por ICP, conforme a análise de ultrassom, correlacionando os achados com os resultados imediatos e tardios. Também objetivou-se identificar preditores angiográficos e ultrassonográficos de falência do RL de acordo com a abordagem técnica utilizada.

1.2 Hipótese

A hipótese testada era que as lesões de bifurcação coronária com morfologia complexa tratadas com stent no RL (i.e. estratégia de stent duplo) obteriam uma área luminal no óstio do RL superior a área luminal ostial do RL tratado sem implante de stent (i.e. estratégia de stent único), tanto ao final do procedimento como no seguimento tardio, conforme a análise de ultrassom. Secundariamente, nós hipotetizamos que tal benefício (maior área luminal no óstio do RL) poderia estar associado a menores taxas de reestenose binária angiográfica no RL no seguimento tardio.

2.1 Anatomia da bifurcação coronária

O segmento coronário que envolve uma bifurcação inclui três áreas anatômicas distintas: VP proximal, o qual incorpora a *carina* ou centro da bifurcação, VP distal e RL. A *carina* localiza-se na zona de transição entre o VP e o RL e é considerada o centro anatômico da bifurcação coronária, sendo delimitada na porção proximal pelo ponto de inflexão entre VP e o RL e na porção distal pela separação dos ramos distais. Em geral, as bifurcações coronárias apresentam uma anatomia singular, a qual é representada por:

- Formato cônica que conecta os segmentos proximal e distais;
- Diferentes diâmetros do vaso em cada segmento, ou seja, um diâmetro de referência maior na porção proximal do VP comparado com os diâmetros de referência menores nos ramos distais;
- Remodelamento negativo no óstio do RL;
- Afinamento do diâmetro do vaso a partir da porção proximal para a distal;
- Distribuição geométrica não-uniforme das placas ateroscleróticas, que podem envolver um, dois ou os três segmentos anatômicos.

Além disso, estudos histopatológicos evidenciaram depósitos de tecido elástico ao redor do óstio do RL proporcionalmente maiores que em outras localidades da árvore coronária, o que poderia explicar, pelo menos em parte, o retração elástica e espasmo freqüentemente observados nessa

localização.^{5, 30} A fig. 2 ilustra os pontos anatômicos da bifurcação coronária.

Figura 2. Ilustração dos segmentos anatômicos da bifurcação coronária. a. *Carina* ou centro (núcleo) da bifurcação; b. Linha central do VP proximal; c. Linha central do VP distal; d. Linha central do RL; e. Ponto central da bifurcação, onde as linhas centrais se encontram; f. Ângulo de transição proximal; g. Ângulo de transição distal; h. Diâmetro máximo (longitudinal) do ostio do RL; i. Diâmetro transversal do ostio do RL, tipicamente onde são realizadas as medidas pela angiografia e ultrassom.

2.1.2 Caracterização *ex-vivo* de bifurcações coronárias

Um estudo realizado pelos autores Russell et al.³⁰, em 2009, reportou uma caracterização *ex-vivo* de lesões de bifurcação coronária avaliando as intersecções das bifurcações coronárias através da medição de diâmetros,

ângulos e formato no óstio do RL em um modelo de artérias coronárias humanas com a combinação de um micróscopo (*SmartScope MVP100*) e um programa de computador (*Gage-X metrology software*) especificamente calibrado para inspeção e medida. Nessa análise, foi demonstrada uma geometria complexa e assimétrica na zona de transição entre o VP e o RL (*carina*) da bifurcação. Após injeção retrógrada de polímero para criar moldes da árvore coronária humana em 23 cadáveres adultos, as médias dos diâmetros do vaso foram medidas em cada segmento da bifurcação incluindo o VP proximal, VP distal e RL. Essa medida foi realizada nas referidas porções na altura de três milímetros de distância do ponto central da bifurcação (ponto e na fig. 2) e os valores médios e desvio padrão (DP) reportados foram os seguintes, de acordo com cada região do miocárdio: 4,46 (0,97) mm, 2,91 (0,44) mm e 2,81 (0,46) para o tronco da coronária esquerda (TCE) e vasos distais; 3,06 (0,40) mm, 2,47 (0,31) mm e 2,10 (0,22) mm para a artéria descendente anterior (DA) e ramos distais; 2,95 (0,51) mm, 2,46 (0,38) mm e 2,07 (0,25) mm para a artéria circunflexa (Cx) esquerda e ramos distais e 2,58 (0,48) mm, 2,21 (0,41) mm e 1,79 (0,11) mm para a artéria coronária direita (CD) e ramos distais.

Além disso, o RL apresentou maior afinamento do vaso em relação ao VP (2,5 vezes) comparado ao VP distal, sendo que, as reduções relativas no diâmetro do vaso entre o VP proximal vs. VP distal e o RL eram 17% e 30%, respectivamente. Quanto aos ângulos de bifurcação, a média dos ângulos proximal e distal (medido entre as linhas centrais nos pontos de interseção) foram 136,4° (22,0°) e 57,5° (24,7°), respectivamente. Além

disso, o óstio do RL demonstrou assimetria, apresentando forma elíptica na maioria dos casos, em vez de esférica ou arredondada.

2.2 Dinâmica de fluxo em bifurcações coronárias

O padrão fisiológico de difusão de fluídos biológicos através de um sistema de ramificação foi abordada na obra clássica de Murray em 1926.³¹ Segundo Murray (1926), a fisiologia relacionada a conexão de vasos de grande porte com vasos de pequeno porte incluía os seguintes postulados: a. o cubo do raio de um vaso principal (VP proximal) deveria ser igual à soma dos cubos dos raios dos vasos secundários (ramos distais); b. o fluxo total do sistema era realizado por um conjunto de vasos cujos raios ao cubo somavam um valor constante; c. sob condição fisiológica ótima, o fluxo seguia com o mínimo de trabalho biológico possível e d. um termo de manutenção de energia era necessário para o volume envolvido. Considerando as lesões de bifurcação, a *lei de Murray* é uma função do tamanho do VP proximal e dos ramos distais, sendo representada pela fórmula: $D1^3 = D2^3 + D3^3 (+ \dots + \dots)$, onde D1 é o vaso principal, e D2 e D3 os vasos secundários. A *lei de Murray* mostrou-se aplicável em ambos os sistemas de bifurcação simétricos e assimétricos; também não houve impacto da angulação da lesão.^{31, 32} Um estudo realizado pelos autores Hutchins et al.³³ em 1976, avaliou a utilidade da lei de *Murray* na predição das relações geométricas entre VP e RL em 95 pontos de bifurcação (42 envolvendo o TCE) em arteriografias coronárias humanas *postmortem* e os

resultados validaram a medida dos diâmetros de acordo com a *lei de Murray* em artérias coronárias angiograficamente normais.

Mais recentemente, um estudo realizado pelos autores Finet et al.³⁴, em 2007, incluindo 59 pacientes (173 bifurcações) com coronárias angiograficamente normais, confirmou a natureza fracionada da geometria das bifurcações coronárias. Nesse estudo, os diâmetros de referência localizados no segmento arterial adjacente à bifurcação (VP e ramos secundários) foi medido pela angiografia coronária quantitativa (ACQ). Para cada bifurcação, a relação entre o diâmetro do VP e a soma dos diâmetros dos vasos secundários foi calculado da seguinte forma: $\text{razão} = D_m / (D_{d1} + D_{d2})$, onde D_m representava o diâmetro do VP proximal e D_{d1} e D_{d2} representavam os diâmetros dos vasos secundários (VP distal e RL, respectivamente). No total, os diâmetros médios e DP foram de 3,339 (0,948), 2,708 (0,774) e 2,236 (0,689) para D_m , D_{d1} , e D_{d2} , respectivamente, sendo que, a razão média e DP encontrados foram 0,678 (0,0665). Cabe destacar que, esta constante foi encontrada em todas as escalas de observação, com diâmetros do VP proximal variando entre $\leq 2,5$ mm e $\geq 4,5$ mm. Na análise de Russell et al.³⁰ (2009), a constante calculada de acordo com a proposição de Finet et al.³⁴ (2007) foi 0,66 para as bifurcações analisadas. Posteriormente, essa constante foi validada numa análise reportada pelos autores Costa et al.³⁵, em 2005, onde a constante 0,678 foi encontrada em lesões de bifurcação tratadas com SF e submetidas a avaliação de ultrassom nos dois vasos após o procedimento. Uma vez incorporada, essa *constante de Finet* pode ser útil na

determinação dos diâmetros dos segmentos da bifurcação [$D_m = 0,678 \times (D_{d1} + D_{d2})$] e também na avaliação do grau de doença na bifurcação, uma vez que a angiografia possui limitações intrínsecas para detectar o processo de aterosclerose difusa.

2.3 Doença aterosclerótica em bifurcação coronária

A lesão de bifurcação coronária é classicamente definida pela presença de estenose $\geq 50\%$ dentro de 3 mm da *carina* (ou centro) da bifurcação, sendo que, ela pode comprometer um ou mais segmentos anatômicos incluindo o VP proximal, VP distal e o RL. A lesão de bifurcação coronária verdadeira (lesão verdadeira) é definida pela presença de comprometimento significativo (estenose $\geq 50\%$) dos dois ramos da bifurcação (VP e RL).³⁵ De maneira geral, as lesões de bifurcação coronária não se restringem as regiões da carina e óstios distais dos ramos secundários, podendo estender-se para os segmentos adjacentes no VP proximal, VP distal e RL.

2.3.1 Distribuição da placa aterosclerótica

Estudos anatomopatológicos prévios demonstraram que a placa aterosclerótica tem maior propensão para se desenvolver nas regiões sob baixa pressão de fluxo na parede vascular (*low wall shear stress*) em bifurcações coronárias. Nesse caso, as regiões sob alta pressão se

concentram no divisor de fluxo; logo, as placas se desenvolvem comumente nas paredes laterais externas dos vasos, que são os locais sob baixa pressão de fluxo nesse sítio anatômico³⁶ (fig. 3).

Figura 3. A – Ilustração do fluxo coronário laminar no sítio de bifurcação. Fluxo de alta velocidade: setas pretas; fluxo de baixa velocidade: setas vermelhas. Tal fenômeno cria regiões de alta pressão de fluxo na parede vascular (*high WSS*) e baixa pressão de fluxo na parede vascular (*low WSS*). B – Lesão de bifurcação coronária evidenciando o desenvolvimento de placa aterosclerótica nas regiões sob baixa pressão de fluxo na parede vascular da bifurcação (setas brancas); a seta amarela indicada o divisor de fluxo da bifurcação. MV = *main vessel* (vaso principal); SB = *side branch* (ramo lateral); WSS = *wall shear stress*.

2.3.2 Variabilidade anatômica

Particularmente, as lesões de bifurcação coronária apresentam grande variabilidade anatômica e morfológica, a qual acaba por conferir diferentes graus de complexidade a lesão, interferindo dessa forma no processo de decisão clínica. Além da simples distribuição de placa, características como localização da lesão, tortuosidade dos vasos,

angulação entre ramos, tamanho do RL, e outros, apresentam-se de maneira diversa nos vários tipos de lesão encontrados (fig. 4).

Figura 4. Imagens angiográficas de lesões de bifurcação coronária. As imagens acima ilustram a grande variabilidade anatômica e morfológica encontrada nas lesões de bifurcação coronária. A – Lesão envolvendo DA/Dg. com comprometimento (i.e. estenose $\geq 50\%$) dos dois ramos, com RL de grande calibre apresentando lesão extendendo-se além do óstio. B – Lesão envolvendo DA/Dg. com sem comprometimento dos ramos distais. C – Lesão envolvendo Da/Dg. com comprometimento dos dois ramos, com RL apresentando tortuosidade importante. D – Lesão envolvendo Cx/ramo obtuso marginal (OM) com comprometimento do segmento proximal e dos ramos distais. E – Lesão envolvendo Cx/OM com comprometimento do segmento proximal e com ângulo entre os ramos distais amplo. F – Lesão envolvendo bifurcação distal do artéria CD com comprometimento do segmento proximal e dos ramos distais. G – Lesão envolvendo DA/Dg. com comprometimento do segmento proximal e com RL de pequeno calibre. H – Lesão envolvendo DA/Dg. com lesão difusa (≥ 20 mm) no segmento proximal. I – Lesão envolvendo DA/Dg. com comprometimento do segmento proximal e do RL. Nota-se presença da angulação ampla entre os ramos distais, e tortuosidade importante do RL. J – Lesão envolvendo DA/Dg. com comprometimento difuso do VP. K – Lesão envolvendo o TCE com calcificação importante e comprometimento do segmento proximal e ramos distais. L – Lesão envolvendo o óstio da artéria Cx onde observa-se origem de ramo OM. CD = coronária direita; Cx = circunflexa; DA = descendente anterior; Dg. = (ramo) diagonal; OM = (ramo) obtuso marginal; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

2.3.3 Classificação das lesões

Inúmeras classificações de lesões de bifurcação coronária foram propostas ao longo dos anos, no intuito de padronizar o relatório e guiar a decisão clínica. De maneira geral, essas classificações procuram traduzir a complexidade da lesão pela descrição da presença ou não de estenose significativa acometendo um ou mais segmentos anatômicos da bifurcação, como exemplificado na fig. 5.

Figura 5. Classificações de lesões de bifurcação coronária. ICPS (*Institut Cardiovasculaire Paris Sud*) (quadrante superior esquerdo); também conhecida como *classificação de Lefèvre*³⁷ (2000); Modified DUKE³⁸ (2005) (quadrante superior direito), traduzida por *classificação de DUKE modificada*; e *classificação de Medina*³⁹ (2006) (metade inferior), onde MB = main branch (vaso principal) e SB = side branch (ramo lateral).

No entanto, tais classificações ignoram uma série de elementos anatômicos e morfológicos fundamentais, que já mostraram valor prognóstico na ICP e são essenciais para um realizar uma descrição acurada e consistente da complexidade das lesões de bifurcação. Tais características incluem: gravidade da estenose e extensão da lesão (principalmente no RL), tamanho (diâmetro) do RL, território miocárdico correspondente irrigado e importantes preditores morfológicos de complicações como carga de placa, angulação, tortuosidade, calcificação e trombo.

A *classificação de Medina* divide a bifurcação em três segmentos: VP proximal, VP distal e RL e confere a cada segmento um valor binário: um (1) ou zero (0), representando a presença (1) ou ausência (0) de obstrução significativa, como ilustrado na fig. 5. As lesões de bifurcação verdadeiras são identificadas pelos tipos: 1-1-1, 1-0-1 e 0-1-1 da *classificação de Medina*. A fig. 6 ilustra os tipos de lesões de bifurcação coronária de acordo com a *classificação de Medina*.

Figura 6. Lesões de bifurcação de acordo com a *classificação de Medina*.

O sistema de *classificação de Medina* foi amplamente incorporado na prática clínica desde a sua introdução pelo autor Medina³⁹ em 2006, uma vez que ele diferencia-se das outras classificações pelo algoritmo lógico e pela facilidade de memorização. Todavia, a *classificação de Medina* não foi capaz de suprir as deficiências encontradas nas classificações prévias,^{5, 37, 38} mostrando-se equivalente a elas como ilustrado na fig. 7.

Classificações							
Medina	1,1,1	1,1,0	1,0,1	0,1,1	1,0,0	0,1,0	0,0,1
DUKE modificada	D	C	F	G	A	B	E
Lefèvre	1	2	-	4	3	4b	4a
Safian	IA	IB	IIA	IIIA	IIB	IIIB	IV
Sanborn	I	-	-	III	IV	II	V
Staico-Feres	3	2A	2B	2C	1A	1B	1C

Figura 7. Comparação entre classificações. A ilustração na parte superior é baseada na *classificação de Medina*.

A *classificação de Movahed*⁴⁰ (2006) incorporou alguns elementos deficientes nas classificações prévias, no entanto, sua utilização mostrou-se difícil, não tendo sido incorporada na prática clínica de maneira abrangente.

No geral, as classificações de lesões de bifurcação coronária oferecem uma descrição básica das características da lesão. Embora os sistemas classificatórios sejam capazes de indicar a distribuição da lesão nos segmentos da bifurcação, eles não fornecem informações anatômicas e morfológicas suficientes para identificar claramente a complexidade da lesão e, dessa forma, guiar a decisão técnica durante o procedimento.⁵ Logo, o valor prognóstico dessas classificações tem sido limitado e inconstante, uma vez que lesões com graus de complexidade completamente diferentes podem ser retratadas de maneira idêntica, como ilustrado na fig. 8.

Figura 8. Lesões de bifurcação coronária verdadeiras. Nota-se diferentes graus de complexidade a despeito de classificação semelhante (tipo 1,1,1 pela *classificação de Medina*)..

2.4 Tratamento percutâneo

2.4.1 Angioplastia transluminal percutânea

A ICP, introduzida por *Andreas Gruentzig* em 1977, proporcionou a possibilidade de tratamento de revascularização do miocárdio em pacientes portadores de doença arterial coronária de forma minimamente invasiva, através da realização de dilatação de segmento arterial coronário obstruído com cateter-balão em procedimento denominado angioplastia transluminal coronária (ATC).⁴¹ De maneira geral, a ATC com balão demonstrou ganho luminal marcante em lesões coronárias selecionadas; no entanto, os resultados tardios apresentavam elevadas taxas de reestenose, a qual estava associada a altas taxas de necessidade de RLA à despeito do sucesso do procedimento.^{42, 43} Dentre os mecanismos identificados na reestenose pós-ATC com balão, encontram-se a retração elástica e o remodelamento negativo como principais fatores, sendo que, o crescimento da placa + íntima também era encontrado.⁴⁴

No início da década de 1980, o tratamento percutâneo de lesões de bifurcação coronária era pouco praticado, sendo até mesmo considerado proibitivo no caso de subgrupos mais complexos, em razão do risco excessivo de complicações isquêmicas imediatas (12-41%).^{7, 45, 46} Entretanto, o desenvolvimento tecnológico de novos equipamentos incluindo cordas-guia e balões de baixo perfil tornou possível a abordagem percutânea em casos selecionados.

Os autores Meier et al.⁴⁷, em 1984, foram os primeiros a descrever a técnica de pós-dilatação com *kissing-balloon* em procedimentos percutâneos em bifurcações, utilizando dois diferentes cateteres-guias e dois diferentes cateteres-balão, os quais eram insuflados simultaneamente no VP e no RL. Essa técnica resultava em sucesso angiográfico e significativa diminuição da incidência de complicações imediatas (principalmente oclusão do RL); no entanto, as taxas de reestenose clínica e angiográfica no seguimento tardio permaneciam elevadas.^{47, 48} Com o aparecimento de novas técnicas e equipamentos no final dos anos 80, o uso de cateter-balão unico tornou-se frequente, com opção de proteger ou não o RL. Os autores Weinstein et al.⁸, em 1991, reportaram duas diferentes estratégias de tratamento em pacientes portadores de lesões de bifurcação coronária envolvendo as artérias DA e Cx, onde ambos os ramos apresentavam estenose > 70%. De um total de 56 pacientes/lesões, 35 (63%) foram submetidos à ATC com cateteres-balão no VP e no RL; os 21 restantes (37%) foram tratados com ATC com cateter-balão no VP apenas. Os resultados desse estudo evidenciaram a eficácia da presença de duas cordas-guia na resolução da complicação de oclusão do RL durante o procedimento percutâneo, mas as taxas de recorrência foram elevadas quando realizou-se ATC com balão em ambos os ramos (42%). Ademais, os dispositivos ateroablativos também foram testados em bifurcações, mas os resultados não foram satisfatórios.⁴⁹

2.4.2 Stents

Com o advento de próteses metálicas ou stents coronários, as taxas de complicações imediatas e recorrência foram substancialmente reduzidas comparadas a ATC com balão.⁵⁰ Logo, várias técnicas para o tratamento de bifurcações foram desenvolvidas, incluindo abordagem mais simplificada com implante de stent apenas no VP e manutenção de patência do RL. Progressivamente, a realização concomitante de ATC com balão e/ou implante de stent no RL tornaram-se uma alternativa.⁵¹ Técnicas de stent duplo como T, *cullote* e *kissing stents*, dentre outras, vieram a seguir.

2.4.2.1 Técnicas

Muitas técnicas de tratamento de bifurcações têm sido descritas na literatura.¹² De maneira geral, diferentes técnicas podem ser aplicadas em cenários distintos, de acordo com a anatomia e complexidade da lesão de bifurcação. Mesmo assim, alguns procedimentos como passagem de corda-guia nos dois ramos da bifurcação previamente ao implante de stent são amplamente aceitos, uma vez que têm demonstrado impactar o sucesso do procedimento, independentemente da técnica utilizada.^{8, 18} Já outros procedimentos, como pré-dilatação do RL e dilatação com duplo balão (*kissing-balloon*) após stent único, permanecem como tópicos de controvérsia.^{18, 52, 53} A sequência a seguir ilustra as técnicas mais utilizadas atualmente.

2.4.2.1.1 Stent único

O implante de stent único para o tratamento de lesão de bifurcação coronária está comumente associado a procedimentos mais simplificados que o tratamento com dois stents, incluindo menos uso de material (ex.: stents, cateteres-balão, contraste, cordas-guia) e menos custo e tempo de procedimento. No entanto, complicações no RL incluindo dissecção, oclusão do vaso, e estenose residual significativa podem ocorrer. Logo, a estratégia de stent único admite o tratamento do RL com stent adicional, caso se faça necessário, em técnica denominada stent único com implante de stent provisional no RL ou simplesmente estratégia provisional, como mencionado anteriormente. Mesmo assim, a maior parte das lesões abordadas com estratégia provisional parecem alcançar sucesso do procedimento com apenas um stent, principalmente nos casos com morfologia menos complexa.⁵⁴ A fig. 9 ilustra os passos do procedimento de implante de stent único em bifurcação coronária.

Figura 9. Técnica de stent único. A – posicionamento de stent no VP; B – stent implantado no VP com corda-guia no RL aprisionada por trás das hastes do stent; C – pós-dilatação com técnica de *kissing-ballon*; D – resultado final.

Considerações técnicas:

- O stent deve ser dimensionado de acordo com a referência distal do vaso (orientação válida para outras técnicas também);
- O recruzamento da corda-guia no RL pode ser facilitado pela realização de pós-dilatação individual do segmento proximal do vaso pela técnica POT (*proximal optimization technique*),¹⁸ a qual proporciona maior abertura das hastes do stent na altura da *carina*, alterando dessa forma a orientação do RL;
- A realização sistemática de pós-dilatação com *kissing-balloon* após tratamento com stent único permanece controversa, uma vez que

estudos recentes não demonstraram impacto clínico significativo desse procedimento.⁵³

2.4.2.1.2 T provisional (TAP)

Algumas técnicas de implante de stent provisional no RL tem sido reportadas, no caso de abordagem inicial com stent único no VP.¹² Geralmente, essas técnicas envolvem o recruzamento do RL com corda-guia através das hastes do stent implantado no VP para passagem do stent em direção ao RL. A técnica T provisional altera a ordem de liberação dos stents em relação a técnica T tradicional. Uma das limitações da técnica T tradicional é o risco de cobertura incompleta do óstio do RL. Logo, uma variante desta técnica preconiza uma pequena protrusão das hastes do stent do RL dentro do VP, como medida para garantir a cobertura completa do óstio do RL. Essa técnica é denominada TAP (*T and protrusion*) e foi descrita previamente por Burzotta et al.⁵⁵ em 2007. Digno de nota é o fato de que a técnica TAP também tem sido utilizada por muitos operadores como estratégia inicial de implante de dois stents, uma vez que bifurcações com ângulo distal mais aberto (tipo T)³⁷ podem se beneficiar dessa abordagem. Adicionalmente, estudos ultrassonográficos seriados em pacientes tratados com a técnica TAP demonstraram expansão do stent otimizada no óstio do RL.⁵⁶ A fig. 10 ilustra os passos do procedimento de implante de stent em bifurcação com a técnica TAP.

Figura 10. Técnica TAP. A – posicionamento do stent no VP; B – stent implantado no VP com corda-guia no RL aprisionada por trás das hastes do stent; C – stent no RL posicionado com pequena protrusão dentro do stent implantado no VP (observa-se presença de cateter-balão no VP na altura da *carina* da bifurcação); D – pós-dilatação com técnica de *kissing-ballon*; E – resultado final.

Considerações técnicas:

- A pós-dilatação com a técnica POT é recomendada para facilitar o recruzamento da corda-guia e do stent no RL;
- Pode ser necessária a abertura das hastes do stent no VP na altura do óstio do RL com cateter-balão de baixo perfil, para facilitar a passagem do stent no RL;
- A protrusão das hastes no VP deve ser verificada em diferentes projeções angiográficas para garantir a cobertura do óstio do RL. Idealmente, o stent do RL deve cobrir o óstio completamente, e a protrusão não deve ultrapassar 1 a 2 mm;

- Um cateter-balão deve ser posicionado no VP na altura da *carina* antes do implante do stent no RL para garantia de acesso ao VP e para realização imediata de *kissing-balloon* ao final do procedimento;
- Recomenda-se a realização de pós-dilatação individual do RL e do VP após o implante do stent no RL, previamente ao *kissing-balloon* final.

2.4.2.1.3 Stent duplo com implante inicial de stent no RL

As técnicas de stent duplo com implante de stent primariamente no RL estão indicadas nos casos de lesão de bifurcação verdadeira com RL com morfologia de risco à oclusão ou dificuldade de acesso com corda-guia após implante de stent no VP. De maneira geral, recomenda-se a realização de pós-dilatação com *kissing-balloon* ao final do procedimento em todas as lesões de bifurcação tratadas com estratégia de dois stents, uma vez que esse procedimento proporciona expansão dos stents de maneira uniforme nos dois ramos da bifurcação e também acomoda a disposição das hastes metálicas na região da *carina*. Tal procedimento tem sido associado a melhores resultados clínicos tardios.^{57, 58}

2.4.2.1.3.1 T tradicional

A técnica T tradicional consiste no implante inicial de stent no RL, seguido de implante de stent no VP. Em geral, a cobertura integral do óstio do RL com essa técnica pode ser problemática, especialmente nas lesões de bifurcação tipo Y, com ângulação entre os ramos distais $< 70^\circ$.³⁷ Mesmo assim, a técnica T tradicional proporciona patência do RL, mesmo que seja necessário o recruzamento da corda-guia para realização de *kissing-balloon* ao final do procedimento.^{16, 37, 59} A fig. 11 ilustra os passos do procedimento de implante de stent em bifurcação com a técnica T tradicional.

Figura 11. Técnica T tradicional. A – posicionamento do stent no RL em posição rente ao óstio, mas sem protrusão no VP; B – stent posicionado no VP após implante de stent no RL; C – stent implantado no VP (observa-se que corda-guia no RL não está presente); D – pós-dilatação com técnica de *kissing-balloon*; E – resultado final.

Considerações técnicas:

- Posicionamento do stent no RL é crítico para a cobertura do óstio;
- Cobertura completa do óstio do RL sem protrusão do stent no VP é improvável em lesões de bifurcação com ângulo distal fechado ($< 70^\circ$). Nesse aspecto, essa técnica adequa-se de maneira mais favorável em lesões com ângulo distal mais aberto ($> 70^\circ$);
- Recomenda-se a realização de pós-dilatação individual do RL e do VP após o implante do stent no RL, previamente ao *kissing-balloon* final.

2.4.2.1.3.2 T modificada (*crush*)

A técnica T modificada ou *crush* foi inicialmente reportada por Colombo et al.⁶⁰ em 2003 e consiste no implante primário de stent no RL, o qual é posicionado com uma protrusão para dentro do VP. A seguir, um segundo stent é liberado no VP causando o esmagamento das células metálicas localizadas na extremidade proximal do stent do RL. Essa técnica proporciona a cobertura completa do óstio do RL, sendo necessário o recruzamento da corda-guia para o RL após o implante do stent no VP para a realização de pós-dilatação com *kissing-balloon* ao final do procedimento (fig. 12). A técnica *crush* foi amplamente incorporada na prática clínica desse a sua introdução, principalmente devido a previbilidade dos resultados incluindo elevada patência do RL e altas taxas de sucesso do procedimento. No entanto, resultados tardios demonstraram taxas de

recorrência relativamente altas com SF, principalmente devido a reestenose do óstio do ramo lateral (15-25%). No entanto, resultados de análises ultrassonográficas levaram a otimização da técnica, incluindo pós-dilatação otimizada do óstio do RL e menor protrusão das hastes do stent do RL dentro do VP, o que parece ter impactado de maneira positiva os resultados clínicos.^{15, 21, 35, 53}

Figura 12. Técnica *crush*. A – posicionamento dos stents no VP e no RL; B – stent implantado no RL com protrusão no VP; C – stent implantado no VP causando esmagamento da porção proximal do stent do RL (nota-se ausência de corda-guia no RL); D – pós-dilatação com técnica de *kissing-ballon*; E – resultado final.

Considerações técnicas:

- Protrusão mínima do stent do RL (1 a 2 mm) ao invés de 4 a 5 mm como descrito inicialmente é preferencial (*mini-crush*), pois diminui a sobreposição de hastes na região da *carina* e também diminui a

chance de aposição incompleta das hastes do stent.^{35, 60} Os resultados clínicos com *mini-crush* parecem ser superiores aos resultados com *crush* tradicional;^{15, 61}

- Estudos recentes demonstram que a técnica *crush* altera a angulação da bifurcação.⁶² Particularmente, a presença de ângulo distal > 50° ao final do procedimento foi associada a pior prognóstico clínico;⁶³
- Recomenda-se realização de pós-dilatação individual do RL e do VP após o implante do stent no RL, previamente ao *kissing-balloon* final;
- A realização de *kissing-balloon* ao final do procedimento demonstrou impactar de maneira significativa os resultados angiográficos e clínicos tardios.⁵⁸

2.4.2.1.3.3 *Crush com balão*

Essa variante da técnica *crush* foi desenvolvida inicialmente para permitir o tratamento da lesão de bifurcação coronária pela técnica *crush* utilizando-se cateter-guia de baixo perfil (6 Fr.) por via transradial.⁶⁴ Diferentemente da técnica de *crush* tradicional, no *crush com balão*, posiciona-se um cateter-balão no VP ao invés de stent, o qual promove o esmagamento das hastes do stent implantado no RL, conforme demonstrado na sequência a seguir (fig. 13).

Figura 13. Técnica *crush* com balão. A – posicionamento do stent no RL e balão no VP; B – stent implantado no VP; C – balão insuflado no VP causando esmagamento da porção proximal do stent do RL; D – dilatação do óstio do RL após recruzamento com corda-guia; E – posicionamento de stent no VP; F – implante de stent no VP (nota-se ausência de corda-guia no RL); G – pós-dilatação com técnica de *kissing-ballon*; H – resultado final.

Considerações técnicas:

- A dilatação do RL após o implante do stent (fig. 13d) deve ser realizada após o recruzamento da malha metálica com corda-guia. Tal procedimento pode facilitar o recruzamento após o implante de stent no VP;
- O cateter-balão utilizado no VP no início do procedimento deve ser dimensionado de acordo com as referências do VP;
- Pós-dilatação é recomendada, como na técnica *crush* original.

2.4.2.1.3.4 Culotte

A técnica *culotte* foi inicialmente descrita por Chevalier et al.⁶⁵ em 1998 e consiste no implante primário de stent cobrindo os segmentos do VP

proximal e RL, seguido de recruzamento de corda-guia no VP distal, para posterior implante de stent no VP com sobreposição de hastes no segmento proximal da bifurcação. No geral, essa técnica não tem restrições de angulação, sendo comumente utilizada em anatomias de lesão de bifurcação verdadeira envolvendo RL de grande calibre. A fig. 14 ilustra os passos do procedimento.

Figura 14. Técnica *culotte*. A – implante de stent cobrindo os segmentos do VP proximal e do RL (observa-se corda-guia do VP distal por detrás das hastes do stent); B – posicionamento direcionado ao VP distal após recruzamento de corda-guia através das hastes do stent implantado direcionado ao RL; C – implante de stent direcionado ao VP distal (observa-se sobreposição das hastes no segmento proximal da bifurcação); D – realização de *kissing-balloon* após recruzamento de corda-guia no RL; E – resultado final.

Considerações técnicas:

- Ambos os stents devem ser dimensionados de acordo com as referências dos ramos distais;

- Está relacionado a elevada concentração de metal no segmento proximal da bifurcação;
- Recomenda-se realização de pós-dilatação individual do RL e do VP, previamente ao *kissing-balloon* final;

2.4.2.1.4 *Kissing stents*

As técnicas de implante de stent duplo com stents posicionados de forma paralela e com liberação simultânea são denominadas *kissing stents*.⁵²

2.4.3.1.4.1 V

A técnica V foi inicialmente descrita por Schampaert et al.⁶⁶ em 1996 e consiste no implante simultâneo de stents no ramos distal da bifurcação com mínima protrusão na *carina* (fig. 15). Essa abordagem está indicada nos casos de lesão de bifurcação verdadeira sem comprometimento do segmento proximal da bifurcação.

Figura 15. Técnica V. A – posicionamento de stents nos ramos distais da bifurcação com protrusão mínima na *carina*; B – resultado final após implante dos stents.

Considerações técnicas:

- Não exige recruzamento das hastes com corda-guia;
- O tamanho combinado dos stents deve corresponder o diâmetro do segmento proximal da bifurcação;
- A liberação dos stents pode ser feita simultaneamente ou em etapas;
- Os stents devem ser dimensionados de acordo com as referências dos ramos distais;
- Abordagem geralmente optada nos casos de ramos distais calibrosos com diâmetros de referência comparáveis;
- Recomenda-se realização de *kissing-balloon* final;
- Tratamento percutâneo subsequente de segmentos proximais ou distais à bifurcação pode ser desafiador, uma vez que o acesso através da malha metálica pode ser problemático.

2.4.2.1.3.2 SKS

A técnica SKS (*simultaneous kissing stents*) assemelha-se a técnica V, no entanto está indicada nos caso de lesões verdadeiras com comprometimento significativo do segmento proximal da bifurcação, uma vez que incorpora protrusão de 5-10 mm dos stents no segmento proximal (fig. 16). Um estudo dos autores Sharma et al.⁶⁷ em 2004, demonstrou tempo de procedimento curto e elevada taxa de sucesso do procedimento com essa abordagem. No entanto, a presença excessiva de metal no segmento proximal da bifurcação, com stents dispostos de forma paralela, tem sido motivo de preocupação para muitos intervencionistas.^{12, 52}

Figura 16. Técnica SKS. A – posicionamento de stents nos ramos distais da bifurcação com protrusão na *carina*; B – resultado final após implante dos stents.

Considerações técnicas:

- Não exige recruzamento das hastes com corda-guia;
- O tamanho combinado dos stents deve corresponder o diâmetro do segmento proximal da bifurcação;

- A liberação dos stents pode ser feita simultaneamente ou em etapas;
- Os stents devem ser dimensionados de acordo com as referências dos ramos distais;
- Abordagem geralmente optada nos casos de VP e ramos distais calibrosos com diâmetros de referência distais comparáveis;
- Recomenda-se realização de *kissing-balloon* final;
- Tratamento subsequente de segmentos proximais ou distais à bifurcação pode ser desafiador, uma vez que o acesso através da malha metálica pode ser problemático.

2.4.2.1.3.3 SKS modificada

A técnica SKS modificada é uma variante da técnica SKS original que inclui o tratamento da lesão de bifurcação com três stents, como ilustrado na fig. 17. Essa técnica tem indicação restrita, principalmente nos casos de lesões verdadeiras (tipo 1,1,1 pela *classificação de Medina*) onde o segmento proximal apresenta grande calibre em relação ao ramos distais. Sua abordagem consiste em implante de stent primariamente no VP proximal, seguido de implante de stents nos ramos distais com protrusão para dentro do stent do VP proximal.⁵²

Figura 17. Técnica SKS modificada. A – posicionamento de stent no VP proximal; B – posicionamento dos stents nos ramos distais da bifurcação com protrusão no stent implantado no VP proximal; C – realização de *kissing-balloon*; D – resultado final após implante dos stents.

Considerações técnicas:

- O primeiro stent, implantado no segmento proximal, é introduzido sobre a corda-guia direcionada para um dos ramos distais; logo, a outra corda-guia é aprisionada, sendo necessário o recruzamento para o implante do stent no ramo distal;
- Após o implante dos stents distais, não é necessário recruzamento das hastes com corda-guia;
- O tamanho combinado dos stents deve corresponder o diâmetro do segmento proximal da bifurcação;

- A liberação dos stents pode ser feita simultaneamente ou em etapas;
- Recomenda-se protrusão dos stents distais para dentro do stent proximal em torno de 1-2 mm para completa cobertura do óstio do ramos distais;
- Os stents devem ser dimensionados de acordo com as referências dos ramos distais;
- Abordagem geralmente optada nos casos de VP proximal calibroso e ramos distais com diâmetros de referência comparáveis;
- Recomenda-se realização de *kissing-balloon* final;
- Tratamento subsequente de segmentos proximais ou distais à bifurcação pode ser desafiador, uma vez que o acesso através da malha metálica pode ser problemático.

2.4.3 Séries clínicas

2.4.3.1 Stents não-farmacológicos

Alguns estudos retrospectivos prévios compararam, de forma não-
randômica, as técnicas de stent único vs. stent duplo com stents não-
farmacológico (SNF). Uma análise de Yamashita et al.¹⁰, em 2000, incluiu
pacientes com lesão de bifurcação coronária verdadeiras tratados com stent
único (n = 39) versus stent duplo (n = 53) (30% técnica V) em centro único.
Pela análise de ACQ, o RL era significativamente menor no grupo tratado
com stent único. O sucesso angiográfico e sucesso do procedimento foram

semelhantes nos dois grupos (92% vs. 98% e 92% vs. 87%, para os grupos stent único vs. stent duplo, respectivamente). No seguimento angiográfico de 6 meses, realizado em aproximadamente 70% dos pacientes, as taxas de reestenose foram 48% com stent único vs. 62% com stent duplo, sem diferença significativa. Adicionalmente, a taxa global de RLA foi 38%. Em outra análise, os autores Pan et al.⁶⁸, em 1999, compararam o tratamento com stent único (n = 47) vs. stent duplo (n = 23) (44% tratado a técnica T) em dois centros clínicos. Nessa análise, os dados angiográficos basais eram comparáveis, mas no seguimento angiográfico de 9 meses, a taxa de reestenose foi significativamente maior no grupo tratado com stent duplo (71,4% vs. 50%), sendo que, tal achado esteve associado a maior incidência de RLA no grupo stent duplo (39% vs. 17%, $p < 0,05$). Em ambos os estudos, a estenose residual no RL ao final do procedimento era significativamente maior no grupo stent único, no entanto, isso não pareceu impactar os resultados tardios.

2.4.3.2 Stents farmacológicos

Em 2001, Sousa et al.⁶⁹ reportaram os primeiros achados em humanos dos SF liberadores de sirolimus. Nesse estudo, evidenciou-se marcante eficácia dos SF na inibição da hiperplasia neointimal (HNI). Estudos subsequentes em lesões coronárias selecionadas confirmaram esses achados, mostrando marcante superioridade dos SF versus SNF.^{70, 71}

Consequentemente, os SF foram rapidamente incorporados no arsenal terapêutico das lesões de bifurcação coronária.

2.4.3.2.1 Stents farmacológicos vs. stents não-farmacológicos

A superioridade dos SF vs. SNF em lesões de bifurcação coronária foi evidenciada em duas subanálises incluindo pacientes de mundo real. O estudo SCANDSTENT avaliou o impacto dos SF vs. SNF em lesões coronárias complexas.⁷² No subestudo envolvendo lesões de bifurcação, as taxas de reestenose aos 6 meses foram significativamente reduzidas com os SF vs. SNF em ambos VP (4,9% vs. 28,3%, $p < 0,001$) e RL (14,8% vs. 43,4%, $p < 0,001$). Semelhantemente, os autores Mendes et al.⁷³, reportaram uma subanálise do registro DESIRE, a qual comparou os achados clínicos tardios de pacientes com lesão de bifurcação coronária tratados com SF ($n = 89$) vs. SNF ($n = 106$). Nesse estudo, aproximadamente 80% das lesões foram tratadas com stent único. Ao final de dois anos, a incidência de revascularização da lesão alvo foi 2,2% no grupo SF vs. 18% no grupo SNF ($p < 0,001$).

2.4.3.2.2 Stent único vs. stent duplo com SF

Uma série de estudos clínicos prospectivos compararam tratamento com stent único vs. stent duplo em lesões de bifurcação tratadas com SF,

sendo que, de maneira geral, nenhum estudo favoreceu o implante eletivo de stent duplo.^{16, 20-24}

O estudo NORDIC (2006)²⁰ foi o primeiro estudo prospectivo, multicêntrico (28 centros), com inclusão de uma grande coorte de pacientes (n = 413), que comparou a estratégia provisional vs. estratégia com implante de dois stent em lesões de bifurcação coronária. Nessa análise, a estratégia provisional esteve associada a menor tempo de procedimento ($p < 0,0001$), menor tempo de fluoroscopia ($p < 0,0001$), menor volume de contraste utilizado ($p < 0,001$) e menor uso de material ($p < 0,001$) vs. a estratégia de stent duplo. Considerando-se o grupo provisional, cerca 4,3% dos pacientes necessitaram de implante de stent adicional RL em razão de comprometimento do RL, configurando dessa forma, falência da estratégia provisional com necessidade de cruzamento do grupo stent único para o grupo stent duplo. O critério de cruzamento nesse estudo era oclusão do RL (fluxo TIMI = 0) após dilatação com cateter-balão. No grupo stent duplo, as lesões foram tratadas principalmente pelas técnicas de *crush* ou *culotte*. Os principais achados do estudo NORDIC são mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Resultados do estudo NORDIC.

Estudo NORDIC	Stent único	Stent duplo	Valor de p
N	207	206	
PRÉ-PROCEDIMENTO			
Vaso principal			
Extensão da lesão (mm)	18,0 (8,3)	17,5 (7,5)	0,47
Diâmetro de referência do vaso (mm)			
VP proximal [†]	2,93 (0,66)	3,00 (0,70)	0,39
VP distal [†]	2,41 (0,59)	2,63 (0,59)	0,001
Diâmetro de estenose (%)			
VP proximal [†]	40 (27)	46 (27)	0,25
VP distal [†]	52 (24)	50 (25)	0,49
Ramo lateral			
Extensão da lesão (mm)	6,0 (4,8)	6,4 (4,7)	0,40
Diâmetro de referência do vaso (mm)	2,24 (0,46)	2,28 (0,51)	0,40
Diâmetro de estenose (%)	46 (26)	47 (26)	0,70
Lesão de bifurcação verdadeira (%)	NR	NR	-
Ângulação entre ramos distais (°)	NR	NR	-
Sucesso do procedimento (%)	97	94	0,35
REESTUDO ANGIOGRÁFICO aos 8 meses (%)	73	75,8	
Perda tardia do lúmen (mm)			
VP proximal	0,00 (0,55)	0,10 (0,60)	0,15
VP distal	0,04 (0,47)	0,10 (0,50)	0,30
Ramo lateral	-0,04 (0,52)	0,20 (0,57)	<0,001
Reestenose binária angiográfica (%)			
Lesão de bifurcação	22,5	16	0,15
Vaso principal	4,6	5,1	0,84
Ramo lateral	19,2	11,5	0,06
RLA (%)	1,9	1	0,36
Trombose de stent (%)	0,5	0	0,31

NR = não reportado.

O estudo prospectivo, multicêntrico (12 centros) CACTUS (2009), comparou a técnica de *crush* (n = 177) vs. T provisional (n = 173) em lesões de bifurcação coronária complexas (94% lesões verdadeiras). No geral, a taxa de cruzamento do grupo stent único para stent duplo foi 31%, sendo

que, os critérios de cruzamento em relação eram estenose $\geq 50\%$, dissecção $\geq$ tipo B ou fluxo TIMI ≤ 2 no RL. Os principais achados do estudo são mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Resultados do estudo CACTUS.

Estudo CACTUS	Stent único	Stent duplo	Valor de p
N	173	177	
PRÉ-PROCEDIMENTO			
Vaso principal			
Extensão da lesão (mm)	14,7 (8,2)	15,8 (8,7)	NS
Diâmetro de referência do vaso (mm)	2,74 (0,35)	2,85 (0,33)	< 0,05
Diâmetro de estenose (%)	69 (12)	68 (12)	NS
Ramo lateral			
Extensão da lesão (mm)	5,7 (4,2)	5,9 (4,7)	NS
Diâmetro de referência do vaso (mm)	2,16 (0,33)	2,30 (0,31)	< 0,05
Diâmetro de estenose (%)	61 (13)	63 (12)	NS
Lesão de bifurcação verdadeira (%)	94%		-
Ângulação entre ramos distais (°)	NR	NR	-
Sucesso do procedimento (%)	91,3	90,4	NS
REESTUDO ANGIOGRÁFICO aos 6 meses (%)	86		
Perda tardia do lúmen (mm)			
Vaso principal	0,06 (0,53)	0,14 (0,41)	NS
Ramo lateral	0,13 (0,47)	0,29 (0,52)	NS
Reestenose binária angiográfica (%)			
Lesão de bifurcação			
Vaso principal	6,7	4,6	NS
Ramo lateral	14,7	13,2	NS
RLA (%)	6,3	7,3	0,83
Trombose de stent (%)	1,1	1,7	NS

NR = não reportado; NS = não significativo.

Já o estudo BBC ONE²² (2010), reportado em 2010, demonstrou resultados clínicos imediatos superiores ao grupo stent único em razão da maior incidência de infarto do miocárdio periprocedimento. Nesse estudo, o

qual envolveu mais de 500 pacientes, o grupo stent duplo foi tratado com as técnicas de *crush* e *culotte*, mas a pós-dilatação com *kissing-balloon* foi realizada em apenas 89% das lesões tratadas com *culotte* e 72% das lesões tratadas com *crush*, devido a dificuldade de recruzamento com corda-guia. Considerando o grupo tratado com a estratégia simples (provisional), a taxa de cruzamento foi 3%, sendo que, os critérios de cruzamento envolviam a falência do RL após o acesso com corda-guia e realização subsequente de pós-dilatação, uma vez que a passagem de corda-guia pré-procedimento no RL não era mandatória. Semelhantemente ao estudo CACTUS, o grupo stent único do estudo BBC ONE esteve relacionado a menor tempo de procedimento, fluoroscopia e menor utilização de material (cateter-balão, corda-guia, etc.) vs. grupo stent duplo ($p < 0,001$ para todas as comparações). A tabela 3 apresenta os principais achados desse estudo de acordo com os dados reportados.

Tabela 3. Resultados do estudo BBC ONE.

Estudo BBC ONE	Stent único	Stent duplo	Valor de p
N	250	250	
PRÉ-PROCEDIMENTO			
Diâmetro de referência do vaso (mm)			
Vaso principal	87 (10)	85 (11)	NS
Ramo lateral	63 (31)	68 (29)	NS
Lesão de bifurcação verdadeira (%)	81	84	NS
Ângulação entre ramos distais $> 60^\circ$ (%)	38	32	NS
RLA aos 9 meses (%)	5,6	6,8	NS
Trombose de stent (%)	NR	NR	-

NR = não reportado; NS = não significativo. Valores referentes a extensão da lesão e diâmetro de referência do vaso não reportados.

2.4.3.2.3 Séries de mundo real

Um registro prospectivo reportado por Routledge et al²⁵. em 2008 demonstrou o impacto da estratégia provisional em pacientes de mundo real tratados com SF. Nessa análise, 86% das lesões apresentavam envolvimento significativo do RL e os critérios de cruzamento para implante de stent no RL eram estense residual > 50% ou fluxo TIMI < 3. No geral, a taxa de cruzamento foi 35%, 95% realizaram pós-dilatação com *kissing-balloon* e o sucesso angiográfico foi >98%. Em relação a evolução intra-hospitalar, a taxa de infarto periprocedimento foi 0,8%. Em outra análise, Latib et al²⁶., em 2008, reportaram os resultados de 170 lesões de bifurcação complexas (92% lesões verdadeiras) tratadas com SF. Nesse estudo, 45% das lesões foram abordadas com estratégias de stent duplo, sendo que, a maioria das lesões tratadas com dois stents apresentavam lesão no RL com extensão além do óstio (> 5 mm). Nas lesões abordadas inicialmente com estratégia provisional, a taxa de cruzamento foi 11% e esteve associado a dissecação ou estenose significativa do RL.

2.5 Achados ultrassonográficos em bifurcações

De maneira geral, a análise de ultrassom intracoronário em lesões de bifurcação pode oferecer informações importantes em diferentes no pré-procedimento, pós-procedimento e no seguimento tardio.^{74, 75} A maioria dos estudos com ultrassom em bifurcações incluem análises apenas do VP, no

entanto, a análise independente dos dois ramos é necessária para avaliação e caracterização consistentes da lesão de bifurcação coronária.⁷⁵

2.5.1 Análise pré-procedimento:

A análise ultrassonográfica pré-procedimento auxilia o operador a definir a geometria da bifurcação, avaliar os componentes e distribuição da placa, avaliar o grau de envolvimento do RL, analisar se RL tem placa mas não é estenótico ou é estenótico, ou ainda se existe a presença de remodelamento negativo no óstio do RL (figs. 18 e 19).

Figura 18. Análise ultrassonográfica pré-procedimento I. A. Angiografia do segmento proximal da DA/Diagonal (projeção cranial) ilustrando os pontos de interesse com imagem de USC; B. angiografia na projeção cranial esquerda; C. referência proximal do VP; D. área luminal mínima do VP (adjacente a origem do RL); E. referência distal do VP; F. área luminal mínima do óstio do RL; G. referência distal do RL. LAD = *left anterior descending (coronary artery)* (DA).

Figura 19. Análise de ultrassom pré-procedimento II. A e B. Angiografia de lesão de bifurcação coronária sem evidência de comprometimento do RL. C. Imagem de ultrassom demonstrando comprometimento significativo do óstio do RL. D. Referência distal do RL pelo ultrassom.

Um estudo de Furukawa et al.⁷⁶, em 2005, avaliou a distribuição da placa aterosclerótica em 81 bifurcações coronárias submetidas a ICP. Nesse estudo, as lesões que apresentavam presença de placa envolvendo a origem do RL, conforme avaliação de ultrassom a partir do VP, tiveram maior incidência de comprometimento do RL comparado com as lesões com placa restrita ao VP (53% vs. 8,2%, $p = 0,003$). Em outra análise recente, os autores Medina et al.⁷⁷ em 2010 demonstraram que, diferentemente dos achados histopatológicos reportados previamente,³⁶ aproximadamente um terço (32%) das lesões de bifurcação coronária apresentavam placa localizada na *carina*, especificamente no divisor de fluxo da bifurcação.

Surpreendentemente, nesse estudo não foi observada nenhuma associação entre localização de placa na *carina* e ocorrência de comprometimento do RL.

2.5.2 Análise pós-procedimento e seguimento tardio

A análise de ultrassom pós-procedimento avalia: o grau de comprometimento do RL (após técnica provisional), se a expansão do stent está adequada (principalmente no óstio do RL) e presença de aposição completa ou incompleta do stent. Os autores Costa et al.³⁵, em 2005, reportaram os achados ultrassonográficos em uma série de pacientes (n = 25) tratados com a técnica de *crush* com análise de ultrassom no VP e no RL ao final do procedimento. Nessa análise, a área mínima do lúmen (stent) foi avaliada em 5 localizações distintas como mostrado na fig. 20.

Figura 20. Metodologia de análise de ultrassom em bifurcações.

No geral, a área mínima do stent era localizada no óstio do RL em 68% dos casos, o stent do RL apresentava subexpansão significativa do stent (valor médio de expansão do stent: 79,9%) e a maioria das lesões (60%) apresentavam aposição incompleta das hastes do stent no segmento da *carina*. Digno de nota é o fato de que a aposição incompleta das hastes do stent esteve significativamente associada a subexpansão do stent no RL ($p = 0,04$). Também, a área mínima do stent $< 5,0 \text{ mm}^2$ e $< 4,0 \text{ mm}^2$ foi encontrada em 90% e 55% no RL, respectivamente. No seguimento clínico de 6 meses, a reestenose clínica foi 17%. Em todos os casos, a recorrência ocorreu no óstio do RL e esteve associada a subexpansão do stent ao final do procedimento.⁷⁸ A fig. 21 ilustra um caso de subexpansão do stent no RL associada a reestenose no seguimento de 6 meses (fig. 22).

Figura 21. Subexpansão do stent no ramo lateral. A e B – Angiografias da lesão de bifurcação tratada com *crush* com resultado angiográfico ótimo. C – Imagem de ultrassom do segmento distal do stent do RL. D – Óstio do RL mostrando subexpansão do stent em relação ao segmento distal (C). LAD = *left anterior descending (coronary artery) (DA)*.

Figura 22. Caso de reestenose no ramo lateral. A – Angiografia pré-procedimento de lesão de bifurcação envolvendo a artéria DA (LAD) e o ramo diagonal. B – Resultado angiográfico após tratamento com técnica de *crush* como acima (fig. 21). C – Reestenose do óstio do RL.

Adicionalmente, um estudo reportado por Colombo et al.¹⁶ em 2004 identificou outros mecanismos de falência de lesões de bifurcações tratadas com stent duplo com SF. Nesse estudo, das 63 lesões tratadas com stent duplo [técnica T (n = 60), outras (n = 3)], 90,5% realizaram *kissing-balloon* ao final do procedimento e 20% apresentaram reestenose no RL aos 6 meses. Interessantemente, todos os casos de reestenose do RL localizaram-se no óstio e a análise de ultrassom evidenciou a associação entre reestenose e cobertura incompleta do óstio do RL.

Ademais, os autores Hahn et al.⁵⁶, em 2009, reportaram os resultados de uma análise de ultrassom seriada em 73 lesões de bifurcação tratadas com a técnica TAP. Nesse estudo, utilizou-se metodologia de análise ultrassonográfica semelhante a introduzida por Costa et al. (2005) e os resultados demonstraram área mínima do stent localizada no óstio do RL em 42% dos casos e valor médio de expansão do stent no RL de 87,1%. Adicionalmente, em 6 casos (8,2%), o óstio do RL não estava completamente coberto com stent, sendo que, a maioria desses casos (5/6)

tinham ângulo distal $< 60^\circ$. No seguimento de 8 meses, 12,3% dos casos apresentaram reestenose do RL, dos quais 8/9 envolviam o óstio do RL. Em comparação aos outros segmentos de interesse analisados (fig.22), o óstio do RL apresentou maior concentração de HNI, no entanto, não evidenciou-se fenômeno de retração (*recoil*) do stent nessa localização. Particularmente, o valor ótimo de corte da área mínima do stent no óstio do RL ao final do procedimento para predizer uma área mínima do lúmen “adequada” ($\geq 4,0 \text{ mm}^2$) no seguimento tardio foi $4,83 \text{ mm}^2$ (valor preditivo positivo: 70%).

Por último, o estudo prospectivo, multicêntrico (dois centros) INSIDE I⁷⁹ (2008), avaliou os preditores angiográficos e ultrassonográficos de ICP com stent duplo em lesões de bifurcação coronária não-selecionadas. Nesse estudo, os pacientes eram submetidos a avaliações seriadas de ultrassom nos dois ramos no pré-procedimento, pós-procedimento e seguimento tardio. Os procedimentos percutâneos eram guiados por ultrassom e objetivavam alcançar resultado angiográfico otimizado nos dois ramos. Os preditores de tratamento com stent duplo, segundo avaliações angiográfica e ultrassonográfica pré-procedimento no RL, foram: extensão da lesão ($p = 0,02$), tamanho do vaso ($p = 0,0009$), área mínima do lúmen ($p = 0,09$) e distância da área mínima do lúmen do óstio do RL.

3.1 Desenho do estudo

Este estudo constitui-se de ensaio clínico experimental, prospectivo, aleatório, com randomização na razão 1x1, aberto, com grupo controle ativo, realizado em centro único (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil), e comparou a estratégia de tratamento de stent único vs. stent duplo em pacientes com lesões de bifurcação coronária complexas.

3.1.1 Objetivos

Os objetivos do estudo foram: a. avaliar as dimensões do óstio do RL ao final do procedimento e no seguimento tardio, pela análise de ultrassom, em lesões de bifurcação coronária complexas tratadas com stent único (estratégia provisional) vs. estratégia de stent duplo; e b. identificar preditores angiográficos e ultrassonográficos de falência do RL em lesões de bifurcação coronária complexas abordadas inicialmente com a estratégia provisional.

3.1.2 Hipótese

A hipótese testada era que as lesões de bifurcação coronária com morfologia complexa tratadas com stent no RL (i.e., estratégia de stent duplo) teriam uma área luminal no óstio do RL superior a área luminal ostial

do RL sem implante de stent (i.e., estratégia provisional), conforme a análise de ultrassom tanto ao final do procedimento como no seguimento tardio. Secundariamente, nós hipótetizamos que tal benefício (maior área luminal no óstio do RL) poderia estar associado a menores taxas de reestenose binária angiográfica no RL no seguimento tardio.

3.2 Casuística e população alvo

A casuística deste estudo incluiu 64 pacientes prospectivamente recrutados na Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de Maio de 2008 a Agosto de 2009 (fig. 23). De maneira geral, os pacientes considerados para participar desta investigação tinham diagnóstico de DAC confirmado por estudo angiográfico ≤ 30 dias, sendo submetidos a avaliação clínica antes da ICP.

Figura 23. Pacientes incluídos no estudo. Número consecutivo mensal durante o período de recrutamento do estudo.

3.2.1 Aspectos éticos

O protocolo desta investigação foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número 3.504, na data de 22 de Fevereiro de 2007, estando em adequação com a Declaração de *Helsinki* relacionada à investigação em humanos. Todos os pacientes elegíveis e interessados em participar deste estudo foram informados dos passos da investigação; em seguida, receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual foi assinado previamente ao procedimento de ICP índice.

3.2.2 Critérios de inclusão

3.2.2.1 Critérios clínicos de inclusão

- Pacientes com idade ≥ 18 anos;
- Apresentação clínica de: angina estável, conforme a classificação da *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*,⁸⁰ angina instável, conforme a classificação de *Braunwald*,⁸¹ IM recente (> 72 horas e < 30 dias); ou isquemia silenciosa;
- ICP uniarterial, requerendo tratamento de uma única lesão;
- Candidato à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM);
- Concordância em participar de todos os seguimentos do protocolo, incluindo o re-estudo angiográfico protocolar tardio.

3.2.2.2 Critérios angiográficos de inclusão

- Lesão de bifurcação coronária *de novo* única, localizada em vaso arterial nativo;
- Estenose $\geq 50\%$ (pela estimativa visual) envolvendo os dois ramos da bifurcação (lesão “verdadeira”), incluindo os tipos 1-1-1, 1-0-1, e 0,1,1 pela classificação de *Medina*;³⁹
- Vaso com diâmetro de referência entre 2,5 e 4,0 mm no VP, e $> 2,5$ no RL (pela estimativa visual);
- Extensão da lesão até 28 mm no VP, e > 5 mm e < 28 mm no RL (pela estimativa visual).

3.2.3 Critérios de exclusão

3.2.3.1 Critérios clínicos de exclusão

- IM dentro de 72 horas, com elevação da enzima CK-MB no momento do procedimento índice;
- Insuficiência renal com nível de creatinina sérica basal $\geq 2,0$ mg/dL;
- ICP com SNF < 6 meses;
- ICP prévia com SF;
- Quadro clínico de instabilidade hemodinâmica;
- Transplante cardíaco prévio;
- Paciente do sexo feminino em idade fértil;

- Alergia, hipersensibilidade e/ou contraindicação para terapia antitrombótica com aspirina, tienopiridínico (clopidogrel / ticlopidina), e heparina;
- Expectativa de vida < 12 meses;
- Recusa do paciente ou do seu representante legal em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- Qualquer outra condição clínica ou logística que impedisse a realização dos seguimentos do estudo, incluindo o re-estudo angiográfico protocolar tardio.

3.2.3.2 Critérios angiográficos de exclusão

- Lesão de bifurcação localizada em TCE;
- Lesão envolvendo trifurcação, com RL secundário > 2,5 mm, (pela estimativa visual);
- Lesão não-bifurcada com estenose $\geq 50\%$ (pela estimativa visual) localizada em segmento adjacente a lesão de bifurcação no vaso-alvo;
- Vaso-alvo com doença ateromatosa difusa;
- Tortuosidade significativa (moderada ou grave) do segmento proximal do VP;
- Reestenose intra-stent;
- Evidência angiográfica de trombo;
- Oclusão total do vaso com fluxo TIMI 0;

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 30%.

3.3 Descrição do dispositivo

Os pacientes foram tratados exclusivamente com o SF de segunda geração liberador de everolimus *Xience V*[®] (*Abbott Vascular, Santa Clara, Califórnia, EUA*) (fig.24), o qual já foi descrito previamente de maneira detalhada.⁸² Em resumo, o SF *Xience V* incorpora uma plataforma metálica de cromo-cobalto L605 com baixo perfil (0,0032 polegadas) (stent *Multi-Link Vision*[®], *Abbott Vascular, Santa Clara, Califórnia, EUA*);⁸³ um polímero durável de 7,8 µm de espessura, com propriedades de biocompatibilidade e não-trombogenicidade (fluoropolímero), que carrega e controla a liberação do fármaco everolimus, o qual é um agente análogo ao sirolimus, com potente atividade anti-inflamatória e antiproliferativa já demonstrada na prevenção de rejeição de transplantes e aloenxertos.⁸⁴

Figura 24. Desenho do dispositivo *Xience V*.

O SF *Xience V* demonstrou eficácia na redução da HNI, com reduções significativas na PTL e nas taxas de reestenose vs. SNF e SF de primeira geração liberador de paclitaxel *Taxus*[®] (*Boston Scientific, Natick, MA, EUA*).^{82, 85} No estudo SPIRIT IV, reportado por Stone et al.⁸⁶ em 2010, o SF *Xience V* esteve associado a reduções significantes nas taxas de falência da lesão-alvo ao final de um ano comparado ao SF *Taxus* (4,2 % vs. 6,8 %, $p = 0,001$), sendo que, esse benefício foi mantido no seguimento de dois anos.⁸⁷ O SF *Xience V* é aprovado para uso comercial no Brasil desde 2007, sendo disponibilizado nas seguintes medidas: 2,5, 3,0 e 3,5 mm em diâmetro, e extensões de 8, 12, 15, 18, 23 e 28 mm.

3.4 Procedimento

Os pacientes foram avaliados clinicamente no mínimo um dia antes da ICP. Neste momento, todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica completa, inclusive com coleta de material para exames pré-operatórios incluindo as enzimas CPK e CK-MB, mais realização de eletrocardiograma (ECG) e estudo radiológico do tórax na projeção pósterio-anterior, conforme rotina de nosso Serviço.

Os procedimentos percutâneos foram realizados após obtenção de acesso arterial por via femoral direita ou esquerda e colocação de introdutor de calibre 7 Fr.; a seguir, obteve-se canulação da artéria coronária com cateter-guia com suporte extra (*Extra Back-Up*) tipo EBU (*Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, EUA*) ou XB ou para a coronária esquerda, ou

cateter-guia JR (*Judkins Righth*) para a coronária direita. Os catéteres-guia foram selecionados de forma a otimizar o suporte mecânico durante o procedimento, sendo utilizados apenas catéteres-guia de calibre 7-Fr. Após a canulação seletiva da artéria coronária e aquisição das imagens angiográficas pré-procedimento, foram passadas duas cordas-guia de 0,0014 polegadas através da lesão-alvo em direção ao segmentos distais do VP e do RL, respectivamente. Imediatamente após, foram realizadas análises de ultrassom no VP e no RL. Apesar de procedimento obrigatório pelo protocolo, a análise de ultrassom pré-procedimento não foi realizada em casos de: a. impossibilidade de passagem de corda-guia no ramo distal; b. impossibilidade de passagem de cateter de ultrassom através da lesão-alvo devido a gravidade da estenose e/ou presença de calcificação importante; ou c. instabilidade hemodinâmica durante o procedimento.

3.4.1 Tratamento percutâneo

A abordagem técnica proposta pelo protocolo incluiu a realização de pré-dilatação do RL, com subsequente randomização dependendo do resultado da pré-dilatação. O procedimento de pré-dilatação do RL foi realizado com um cateter-balão do tipo semi-complacente, com diâmetro de aproximadamente 0,5 mm menor que a referência do vaso. A pré-dilatação do RL com sucesso foi definida quando o resultado da angiografia de controle apresentavam: estenose < 50% (pela estimativa visual), fluxo TIMI 3 e ausência de disseção. No caso de estenose $\geq$ 50%, fluxo TIMI < 3 e/ou

presença de dissecção, a pré-dilatação do RL era considerada sem sucesso.

Os pacientes que apresentaram RL isento de processo ateromatoso pela análise de ultrassom pré-procedimento foram excluídos do procedimento de pré-dilatação do RL à despeito de apresentarem estenose angiográfica significativa. Digno de nota, é o fato de que a pré-dilatação do VP era permitida, sendo realizada a critério do operador e com técnica semelhante à descrita anteriormente.

3.4.1.1 Randomização

A randomização aconteceu durante o procedimento, após a pré-dilatação do RL. Apenas os pacientes com lesão de bifurcação coronária que obtiveram uma pré-dilatação do RL com sucesso foram considerados para a randomização entre tratamento com stent único vs. tratamento com stent duplo. A randomização foi realizada na razão 1 x 1, após sorteio de envelopes pardos lacrados, os quais foram alocados sem ordem pré estabelecida, o que tornava a randomização imprevisível. Todos os envelopes foram mantidos em local seguro e de acesso restrito durante o período de inclusão de pacientes no estudo. Os pacientes que tiveram pré-dilatação do RL sem sucesso não foram randomizados, sendo tratados de acordo com o critério do operador. Dessa forma, esses pacientes (com pré-dilatação do RL sem sucesso), juntamente com os pacientes com RL isento

de ateromatose pelo estudo ultrassonográfico, formaram o grupo registro do estudo, o qual incluiu apenas os pacientes não-randomizados.

3.4.1.2 Tratamento com stent único (técnica provisional)

Os pacientes alocados para o grupo stent único foram abordados com a técnica provisional de implante de stent, a qual foi realizada de acordo com as recomendações atuais.¹⁸ De forma específica, os passos a seguir foram realizados nesse grupo após a pré-dilatação bem sucedida do RL:

1. Implante de stent no VP, com aprisionamento da corda-guia do RL. O diâmetro do stent foi dimensionado de acordo com a referência do VP distal;
2. Pós-dilatação individual do segmento proximal do VP, preferencialmente com cateter-balão tipo não-complacente, o qual foi dimensionado de acordo com a referência proximal da bifurcação – técnica de POT (*Proximal Optimization Technique*);
3. Recruzamento do RL com corda-guia pela técnica de troca das guias, ou com uma terceira corda-guia;
4. Pós-dilatação individual do óstio do RL com cateter-balão semi-complacente ou não-complacente a critério do operador. Nesse caso, foi preconizada a razão balão-artéria $<1,0$;
5. Pós-dilatação simultânea pela técnica de *kissing-balloon*, preferencialmente com balões não-complacentes.

6. Análise de USIC nos dois ramos da bifurcação.

3.4.1.2.1 Critérios de cruzamento

No caso de resultado angiográfico sub-ótimo no RL, após realização de pós-dilatação simultânea com *kissing-balloon*, as lesões inicialmente alocadas para tratamento com stent único receberam tratamento com implante de stent adicional no RL. Os critérios de cruzamento de estratégia de stent único para estratégia de stent duplo incluíam os seguintes achados angiográficos no RL (pós *kissing-balloon*):

- Estenose residual $\geq 50\%$ (pela análise visual);
- Fluxo TIMI < 3 ;
- Dissecção, de acordo com as definições da NHLBI dos Estados Unidos.

3.4.1.3 Estratégia de tratamento com dois stents

De maneira geral, a abordagem técnica com dois stents nos pacientes alocados para o grupo stent duplo foi deixada a critério do operador. Mesmo assim, a técnica de *crush* foi usada preferencialmente nos casos onde o ângulo distal da bifurcação era mais fechado. Já as lesões com ângulo distal mais aberto foram tratadas preferencialmente pela técnica de T e suas variantes. Para as lesões sem comprometimento do segmento proximal do VP, a técnica de V era uma alternativa. Para aquelas com

diferença significativa entre as referências proximal e distal, a técnica de SKS e suas variantes também foram consideradas. As etapas de execução das diferentes técnicas já foram detalhados anteriormente. Em comum, os seguintes passos foram recomendados:

1. Implante de stent no RL com cobertura completa do segmento ostial;
2. Dimensionamento do diâmetro dos stents de ambos VP e RL de acordo com as respectivas referências distais;
3. Pós-dilatação individual do óstio do RL e do VP na altura da *carina*, realizada preferencialmente com cateter-balão tipo não-complacente, o qual foi dimensionado de acordo com as respectivas referências. Nesse caso, era observada a relação balão-artéria entre 1,1 e 1,2;
4. Pós-dilatação simultânea pela técnica de KISSING-BALLOON, preferencialmente com balões não-complacentes;
5. Análise de USIC nos dois ramos da bifurcação.

3.4.1.4 Implante de stents adicionais

Independentemente dos grupos randomizados, o implante de stents adicionais no VP e no RL era permitido para cobertura de dissecação da borda do stent e para otimizar o resultado angiográfico em caso de estenose residual significativa nos segmentos adjacentes ao(s) stent(s). Nesses casos, era obrigatório o uso do dispositivo do estudo, não havendo limites para o número de stents a serem utilizados.

3.4.1.5 Falência do ramo lateral

A falência imediata do RL foi considerada nos casos de insucesso da pré-dilatação do RL e nos casos de cruzamento de estratégia de stent único para stent duplo. A falência tardia do RL foi considerada nos casos de reestenose binária no seguimento angiográfico protocolar.

3.4.1.6 Guia do procedimento com ultrassom

Os procedimentos de ICP foram guiados pelo ultrassom. No pré-procedimento, a análise de ultrassom identificou os RL isentos de ateromatose no óstio (sub-grupo alocado no registro do estudo) e forneceu as medidas dos diâmetros de referência que auxiliaram no dimensionamento dos dispositivos. Durante e após o procedimento, a análise de ultrassom avaliou a presença de aposição incompleta das hastes do stent, o grau expansão do stent nos diversos segmentos anatômicos da bifurcação, a presença de separação das hastes do stent (*gap*) ou não cobertura da lesão, principalmente no óstio do RL. Em geral, a expansão de stent foi considerada ótima se $> 80\%$ em relação à referência do vaso no segmento de interesse. Em caso de expansão subótima do stent, era recomendado uma nova pós-dilatação individual com cateter-balão não-complacente com diâmetro 0,5 mm maior que o cateter-balão utilizado na pós-dilatação prévia. Nesse caso, uma nova análise de ultrassom era realizada, a qual era utilizada para a análise final.

3.4.2 Terapia antitrombótica

O protocolo antitrombótico seguiu as diretrizes atuais⁸⁸ e consistiu-se da administração de 2 agentes antiplaquetários: ácido acetilsalicílico (aspirina) e tienopiridínico (clopidogrel). O pré-tratamento incluiu aspirina na dose de 100 a 200 mg ao dia em caso de uso crônico (> 7 dias) ou dose de ataque de 500 mg realizada > 24 horas antes da ICP; para o clopidogrel, a dose de ataque de 300 mg era realizada > 24 horas antes da intervenção em casos eletivos ou 600 mg > 2 horas antes do procedimento em casos de síndrome coronária aguda. Após o procedimento, o uso de aspirina (100 a 200 mg ao dia) foi recomendado por tempo indeterminado, e o clopidogrel (75 mg ao dia) foi administrado por um mínimo de 12 meses. Digno de nota é o fato de que todos os pacientes participantes do estudo receberam o medicamento tienopiridínico pelo período do estudo sem nenhum custo. Com relação a terapia antitrombótica durante o procedimento, a heparina intravenosa foi administrada na dose de 70 a 100 unidades por quilograma de peso para manter um tempo de coagulação ativado > 250 segundos (> 200 segundos em caso de administração concomitante de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). A decisão sobre o uso e o tipo de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa foi deixado a critério do operador.

3.4.3 Avaliação pós-procedimento

Um ECG, com 12 derivações, foi obtido de rotina imediatamente após o procedimento e 24 horas após. Exames laboratoriais de rotina incluíram CPK e CK-MB 18-24 horas pós-procedimento e em caso de alteração das mesmas, diariamente até a alta hospitalar. A alta hospitalar era prevista para 24 horas após o procedimento, de acordo com a rotina de nosso Serviço; mesmo assim, as avaliações clínicas pós-procedimento pesquisavam a ocorrência de eventos cardíacos e/ou reações adversas, os quais eram reportadas de acordo com os requisitos do protocolo.

3.5 Seguimento tardio

O seguimento clínico foi agendado aos 1, 6, 9 e 12 meses após o procedimento e consistiu-se de visita médica realizada segundo protocolo pré-definido. Tal protocolo incluía a avaliação de sintomatologia cardíaca, exame físico, uso de medicações concomitantes, realização de ECG com 12 derivações e exames laboratoriais (hemograma completo, bioquímica, e plaquetas). Durante o período de seguimento não foram realizadas rotineiramente investigações com prova funcional / teste não-invasivo para detecção de isquemia, mas apenas nos casos com suspeita clínica de reestenose. Nos casos de visitas médicas não-agendadas ou re-hospitalizações, os pacientes eram avaliados em relação à ocorrência de ECAM e trombose de stent ou qualquer outro evento adverso que o

investigador considerasse a possibilidade de estar associado ao tratamento percutâneo realizado. Pelo protocolo, todos os pacientes foram assinalados para realização de reestudo angiográfico e ultrassonográfico nos dois ramos da bifurcação aos 9 meses de seguimento.

3.6 Definições

- ECAM: desfecho composto de morte cardíaca, IM e RLA. Todas as mortes foram consideradas cardíacas, a não ser que uma causa não cardíaca pudesse ser claramente estabelecida por estudo clínico ou patológico.
- IM: classificado com onda Q ou sem onda Q. O IM periprocedimento foi definido pelo aumento da CK-MB > 3 vezes o limite superior do normal. O IM espontâneo, ocorrendo após a alta hospitalar, foi definido pelo aumento da CK-MB ou troponina acima do limite superior do normal.
- RLA: nova revascularização da lesão alvo por ICP ou CRM. A RLA guiada por isquemia foi definida quando havia presença de sintomas ou prova funcional positiva para isquemia + reestenose angiográfica (estenose $> 50\%$) pela ACQ, ou apenas estenose $> 70\%$ pela ACQ.
- RVA: nova revascularização do vaso alvo por ICP ou CRM. A RVA guiada por isquemia foi definida quando havia presença de sintomas ou prova funcional positiva para isquemia + estenose angiográfica $> 50\%$ pela ACQ, ou apenas estenose $> 70\%$ pela ACQ.

- Sangramento importante: definido de acordo com o sangramento maior do critério TIMI, o qual inclui: hemorragia intracraniana ou diminuição na concentração de hemoglobina ≥ 5 g/dL ou diminuição absoluta no hematócrito $\geq 15\%$.
- Sucesso angiográfico: estenose residual $< 30\%$ no VP, e $< 50\%$ no RL (pela ACQ) + fluxo anterógrado TIMI 3, e ausência de dissecção nos 2 ramos da bifurcação;
- Sucesso do procedimento: sucesso angiográfico + ausência de eventos cardíacos adversos maiores e sangramento importante durante a hospitalização do procedimento índice;
- Sucesso técnico: sucesso angiográfico atingido com a técnica percutânea proposta de acordo com a alocação no estudo (braços randomizados);
- Trombose de stent: classificada de acordo com as proposições do *Academic Research Consortium (ARC)*, em:
 - Definitiva: quadro clínico de síndrome coronária aguda + confirmação angiográfica ou anátomo-patológica da oclusão do stent;
 - Provável: ocorrência de morte súbita < 30 dias após o procedimento índice ou IM no território miocárdico tratado, sem confirmação angiográfica da oclusão do stent do estudo;
 - Possível: ocorrência de morte súbita > 30 dias após o procedimento índice.

- A trombose de stent ainda foi classificada de acordo com a ocorrência temporal em aguda (<24 horas), sub-aguda (24 horas a 30 dias) e tardia (> 30 dias).

3.7 Desfechos do estudo

3.7.1 Desfecho primário

O desfecho primário do estudo foi a área mínima do lúmen (AML) no óstio do RL ao final do procedimento, a qual foi mensurada pela análise de ultrassom pós-procedimento. O óstio do RL foi definido como o segmento incluindo os primeiros 5 mm a partir da origem do ramo.

3.7.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários do estudo incluíram os seguintes parâmetros:

- AML no óstio do RL no seguimento de 9 meses, avaliado pela análise ultrassonográfica;
- Reestenose angiográfica do RL, avaliada no seguimento angiográfico de 9 meses;
- Sucesso técnico e sucesso do procedimento;
- Eventos cardíacos adversos maiores) na fase intra-hospitalar, e no seguimento de 1 e 12 meses;

- RLA guiada por isquemia no seguimento de 12 meses;
- Trombose de stent até 12 meses, de acordo com as proposições do ARC;³¹
- Sintomas cardíacos no seguimento de 12 meses;
- Distribuição da placa aterosclerótica no RL, conforme análise pelo ultrassom, no pré-procedimento, pós-procedimento e seguimento de 9 meses;
- Preditores angiográficos e ultrassonográficos de falência do RL;
- Preditores de reestenose no RL.

3.8 Análise angiográfica

Pelo protocolo, as análises angiográficas seriadas foram realizadas no pré-procedimento, pós-procedimento e seguimento tardio. Foram incluídas avaliações qualitativas e quantitativas das lesões coronárias de bifurcação de acordo com as recomendações atuais propostas pelo Sub-Comitê Angiográfico do Grupo Europeu de Bifurcação (*European Bifurcation Club*), as quais foram publicadas numa Declaração de Consenso por *Lansky et al.* em 2009.⁸⁹ Tal metodologia incorpora a análise quantitativa segmentar das lesões de bifurcação, tendo sido utilizada em vários estudos de ICP em lesões de bifurcação desde a sua introdução.^{20, 90-92}

3.8.1 Protocolo de aquisição de imagens angiográficas

A aquisição de cineangiogramas ocorreu após a administração intracoronária de nitrato (100-200 µg), a não ser que, clinicamente contraindicado e incluiu duas a três projeções ortogonais (separadas > 30°) que visavam otimizar a visualização da lesão-alvo. De maneira geral, as projeções buscavam: a. visualizar a lesão e o vaso-alvo em toda a sua extensão, b. evitar o encurtamento e sobreposição dos vasos, e c. garantir a visualização e quantificação adequadas da estenose, principalmente na localização do óstio do RL. Além disso, todos os eventos angiográficos ocorridos durante o estudo eram gravados de acordo com a sequência do procedimento. Os filmes angiográficos foram gravados com 12 a 30 quadros (*frames*) por segundo e foram utilizadas projeções idênticas no pré-procedimento, pós-procedimento e seguimento protocolar. Todos os filmes angiográficos foram gravados em formato digital DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) e arquivados em mídia tipo CDR, em formato eletrônico, para a realização de análises após o procedimento (análise *off-line*). Em todas as aquisições angiográficas, foi requerido a gravação de pelo menos 4 a 5 centímetros (cm) da extremidade distal do cateter-guia preenchido com contraste para possibilitar a realização de calibração do sistema de análise quantitativa. Em caso de realização de novo estudo angiográfico não-agendado, as imagens eram adquiridas, gravadas, e arquivadas de acordo com o protocolo descrito anteriormente.

3.8.2 Análise qualitativa

A análise angiográfica qualitativa incluiu a avaliação do território miocárdico acometido, o qual foi definido como a porção do músculo cardíaco irrigada por uma bifurcação coronária, incluindo uma artéria epicárdica maior e seu respectivo ramo lateral. A doença multiarterial foi definida como a presença de lesão com estenose significativa ($\geq 50\%$) envolvendo uma artéria epicárdica maior ou ramo lateral maior ($> 2,5$ mm) em dois ou três territórios miocárdicos. A localização da lesão-alvo na árvore coronária foi definida de acordo com o segmento coronário envolvido: ostial, proximal, médio, e distal, sendo utilizado o sistema de mapeamento coronário CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) modificado para o estudo BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), o qual foi reportado previamente por Alderman et al.⁹³ em 1992. Com relação à análise morfológica, inúmeras características classicamente utilizadas na descrição da complexidade das lesões coronárias foram reportadas de maneira independente no VP e no RL. Tais descritores relacionavam-se a características encontradas no vaso-alvo e na lesão-alvo, incluindo: aneurisma, angulação, calcificação, ectasia, excentricidade, “aba” ou *flap* intimal, irregularidade, presença de circulação colateral em caso de lesão oclusiva, tortuosidade, trombo e úlcera. A angulação foi classificada como moderada se graduada entre 45° e 90° e importante se $>90^\circ$. A calcificação foi classificada como leve, moderada ou importante. A circulação colateral foi classificada de acordo com a classificação de *Rentrop*.⁹⁴ A tortuosidade do

segmento proximal à lesão-alvo foi considerada moderada quando dois segmentos com tortuosidade $\geq 75^\circ$ estavam presentes e importante quando três ou mais segmentos com tortuosidade $\geq 75^\circ$ estavam presentes. De modo adicional, a complexidade das lesões do VP e do RL foi avaliada de acordo com a classificação do *American College of Cardiology (ACC)* e *American Heart Association (AHA)* modificada, reportada previamente por Ellis et al.⁹⁵ em 1990. Por se tratar de lesões de bifurcação em nosso estudo, apenas a presença de RL secundário (não-alvo) foi levada em consideração na avaliação da classificação ACC/AHA individual do VP e RL. Por fim, o fluxo coronário anterógrado no VP e no RL foi classificado de acordo com o escore TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), reportado previamente por Chesebro et al.⁹⁶ em 1987. A lista completa dos descritores morfológicos de complexidade, juntamente com as respectivas definições, está reportada no Anexo A.

3.8.2.1 Classificação das lesões de bifurcação

As lesões de bifurcação foram classificadas de acordo com a *classificação de Medina* modificada (fig.), seguindo as recomendações atuais. Como demonstrado anteriormente, tal classificação avaliou o comprometimento ou não dos segmentos anatômicos da bifurcação. Especificamente, a *classificação de Medina* divide a bifurcação em três segmentos: VP proximal, VP distal, e RL e confere a cada um um valor binário: um (1) ou zero (0), representando a presença (1) ou ausência (0) de

obstrução significativa, como ilustrado na fig 25. As lesões de bifurcação “verdadeiras” foram consideradas quando havia comprometimento significativo dos dois ramos da bifurcação (VP e RL), sendo identificadas pelos tipos: 1-1-1, 1-0-1 e 0-1-1 da *classificação de Medina*.

Figura 25. *Classificação de Medina modificada.*

3.8.2.2 Ângulos da bifurcação

Diferentemente do ângulo do vaso, medido individualmente no VP e no RL na altura do segmento estenosado, os ângulos da bifurcação avaliaram a angulação entre o VP e o RL, tanto no segmento proximal como no segmento distal da bifurcação. Logo, cerca de dois ângulos foram medidos: a. ângulo proximal (*take-off*), entre o VP proximal e o RL; e b. ângulo distal (*carina*), entre o RL e o VP distal. Em ambos os casos, a angulação foi medida entre as linhas médias dos vasos, no ponto de intersecção na *carina* da bifurcação (figura). Para tal, foi utilizada uma ferramenta de compasso digital acoplada ao sistema de análise quantitativa utilizado. De maneira geral, todas as medições foram realizadas naquela projeção que apresentava o maior ângulo da bifurcação, o menor

encurtamento do vaso e que permitia a melhor visualização do óstio do RL. Os ângulos da bifurcação foram reportados nas avaliações pré-procedimento, pós-procedimento e no seguimento protocolar.

Figura 26. Medição do ângulo distal da bifurcação.

3.8.2.3 Complicações angiográficas

As complicações angiográficas transitórias ou persistentes, ocorridas durante o procedimento índice, foram analisadas e reportadas independentemente no VP e no RL. Tais eventos incluíram: dissecção, embolização distal, espasmo, fenômeno *no-reflow*, lentificação do fluxo anterógrado, oclusão, perfuração e trombo. A dissecção foi classificada em tipos A a F, de acordo com as definições do *NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute)*. A lista completa dos tipos de complicações

angiográficas, juntamente com as respectivas definições, está reportada no Apêndice/Anexo.

3.8.3 Análise angiográfica quantitativa

As análises de ACQ *off-line* foram realizadas por operadores experientes com o método e alheios aos dados do procedimento, por meio de um programa de computador validado e disponível comercialmente: *QAngio*® XA versão 7,2 (*Medis medical imaging systems bv, Leiden, Holanda*), o qual incorpora uma ferramenta para a realização de análise de ACQ segmentar dedicada para bifurcações coronárias. De maneira geral, apenas uma projeção foi selecionada para as análises seriadas de ACQ no pré-procedimento, pós-procedimento e no seguimento protocolar, uma vez que, era necessário uma imagem angiográfica que permitisse ótima visualização do óstio do RL, sem sobreposição de estruturas vasculares, e com um mínimo de encurtamento do vaso. O cateter-guia, preenchido com contraste, foi usado para calibração e um quadro de imagem angiográfica com o vaso-alvo completamente preenchido por contraste, preferencialmente no fim da diástole, foi selecionado para a análise de ACQ. A metodologia de análise de ACQ segmentar já foi reportada previamente,⁸⁹ e os procedimentos para utilização do referido programa de computador também já foram detalhados por Tuinenburg et al.⁹⁷ em 2011. Em resumo, três pontos eram selecionados inicialmente nas localizações da referência proximal (VP), referência distal do VP e referência distal do RL. A seguir,

duas linhas de trajeto através da região de interesse na bifurcação eram computadas, seguido por detecção automática dos contornos luminares. Nesse ponto, o sistema possibilitava a interação manual operador-computador, facilitando eventuais correções dos contornos. É importante salientar que, dois tipos de análise de ACQ eram possíveis no sistema utilizado: formato T ou formato Y. À exceção dos casos tratados com técnica V ou SKS, a análise em formato T foi preferencialmente utilizada em nossa análise, uma vez que essa tem sido a recomendação para lesões de bifurcação que não envolvem o TCE e onde o RL apresenta menor calibre que o VP de maneira sistemática. Consequentemente, o centro da bifurcação (*carina*) foi definido como a área delimitada proximalmente pelo ponto de inflexão da curva de transição entre o VP proximal e o RL, e distalmente pelo ponto anatômico de intersecção dos ramos distais da bifurcação (ponto “zero”).

3.8.3.1 ACQ pré-procedimento

A extensão da lesão, mensurada em milímetros (mm), foi delimitada pela distância entre os pontos imediatamente antes e após a estenose-alvo considerados isentos de processo ateromatoso, ou seja, a transição entre o segmento estenótico e as referência normais do VP proximal e distal. No RL, a extensão da lesão foi considerada à partir do óstio até a transição do segmento estenótico e a referência normal distal. Em relação a extensão, as lesões foram classificadas em: focal (< 10 mm), tubular (10 a 20 mm), ou

difusa (> 20 mm). As referências normais do vaso foram determinadas nos segmentos 5 a 10 mm proximal e distal no VP e 5 a 10 mm no segmento distal no RL. Para a análise de ACQ segmentar, o diâmetro mínimo do lúmen (DML) e o diâmetro de referência do vaso (DRV) interpolado, mensurados em milímetros (mm) e obtidos em cada segmento da bifurcação, foram utilizados para calcular o diâmetro de estenose (DE) em percentual no VP proximal, no VP distal e no RL:

- $DE (\%) = [1 - (DML / DRV)] \times 100$

Para o cálculo do percentual de DE do VP como um todo, utilizou-se o DML do segmento inteiro do VP e o DRV definido pelo operador (*user-defined*), obtido pela média das referências proximal e distal no VP.

3.8.3.2 ACQ segmentar

Nas avaliações pós-procedimento e do seguimento protocolar, além da análise das referências normais do vaso como descrito anteriormente, o DML e o DRV interpolado foram determinados em vários segmentos e sub-segmentos da bifurcação, de acordo com o tratamento recebido. Dessa forma, o percentual de DE foi reportado em uma série de regiões de interesse pré-definidas dentro do segmentos do VP proximal, VP distal, como ilustrado na fig 27.

Figura 27. Método de ACQ para bifurcações. Ilustração dos segmentos analisados pela ACQ para bifurcações com o sistema QAngio® XA versão 7,2 (Medis, Leiden, Holanda).

- Seg. 0: *carina* da bifurcação;
- Seg. 1: 5 mm da borda proximal do stent no VP;
- Seg. 2: segmento intra-stent do VP proximal (inclui a *carina*);
- Seg. 2a: segmento intra-stent do VP proximal (exclui a *carina*);
- Seg. 3: segmento intra-stent do VP distal;
- Seg. 4: 5 mm da borda distal do stent no VP;
- Seg. 5: segmento intra-stent do RL (se stent implantado);
- Seg. 6: 5 mm da borda distal do stent no RL (se stent implantado);
- Seg. 7: 5 mm do óstio distal do VP distal;
- Seg. 8: 5 mm do óstio do RL;
- Seg. 9: análise intra-segmento do VP proximal (inclui *carina*);
- Seg. 9^a: análise intra-segmento do VP proximal (exclui *carina*);
- Seg. 10: análise intra-segmento do VP distal;
- Seg. 11: análise intra-segmento do RL;

- Seg. 12: segmento intra-stent do VP;
- Seg. 13: análise intra-segmento do VP;
- Seg. 14: análise intra-segmento do VP proximal e RL.

O ganho imediato (GI), calculado no VP proximal, VP distal, e RL, foi quantificado pela diferença entre o DML pós-procedimento e o DML pré-procedimento, sendo expresso em milímetros (mm):

- $GI (mm) = DML \text{ pós-procedimento} - DML \text{ pré-procedimento}$

A razão balão-artéria foi mensurada no vaso principal e no ramo lateral, sendo calculada da seguinte forma:

- $Razão \text{ balão-artéria} = \text{diâmetro máximo do balão} / DRV$

A perda tardia do lúmen (PTL), expressa em milímetros (mm), foi reportada nos segmentos e subsegmentos analisados. A PTL representa a perda do DML no seguimento angiográfico tardio (DML tardio), sendo calculada pela seguinte fórmula:

- $PTL (mm) = DML \text{ pós-procedimento} - DML \text{ tardio}$

O índice de PTL representa a perda PTL em relação ao GI. É calculada pela seguinte fórmula:

- Índice de PTL = PTL / GI

O ganho líquido (GL), representa o benefício global obtido com o implante do stent, em relação ao DML. É expresso em milímetros e calculado pela seguinte fórmula:

- $GL (mm) = GI - PTL$

A reestenose binária angiográfica foi definida como a presença de percentual de DE $\geq 50\%$ no segmento tratado na reavaliação angiográfica tardia, sendo reportada como uma taxa única para a lesão de bifurcação, e também individualmente para o VP e o RL. Através da análise sub-segmentar, a reestenose angiográfica foi localizada dentro das várias regiões de interesse da bifurcação de acordo com o tratamento recebido. Além disso, a reestenose foi classificada em focal (se extensão da obstrução era < 10 mm), ou difusa (obstrução ≥ 10 mm). Por fim, a morfologia da reestenose foi reportada de acordo com as proposições de Mehran et al.⁹⁸ (1999), nos seguintes tipos:

- Tipo 1: focal (< 10 mm);
 - A: localizada no segmento com sobreposição ou separação das hastes do stent;
 - B: localizada na borda do stent
 - C: localizada no corpo do stent

- D: localização multi-focal
- Tipo 2: difusa (≥ 10 mm), envolvendo apenas o segmento intra-stent
- Tipo 3: proliferativa (≥ 10 mm), envolvendo o segmento intra-stent + bordas
- Tipo 4: oclusiva, com fechamento completo do vaso.

3.9 Análise ultrassonográfica

3.9.1 Aquisição das imagens ultrassonográficas

Pelo protocolo, os pacientes foram submetidos à análises seriadas de USIC em ambos os ramos da lesão de bifurcação coronária no pré-procedimento, pós-procedimento e no seguimento protocolar. De maneira geral, as imagens ultrassonográficas foram adquiridas após a administração intracoronária de nitrato (administrado na dose de 100-200 µg, exceto se houvesse alguma contra-indicação clínica), com um dos sistemas de imagem de ultrassom intravascular validados e disponíveis comercialmente: *iLab*[®] ou *Galaxy 2*[®] (Boston Scientific, Natick, MA, EUA), ou *In-Vision Imaging System*[®] (Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA, EUA). Para a aquisição das imagens, foram utilizados catéteres de ultrassom com um transdutor rotacional de frequência de 40 MHz com perfil de cruzamento de 3,2 Fr. (1,067 mm) – *Atlantis SR Pro*[™], Boston Scientific, Natick, MA, EUA (sistema mecânico para aquisição de imagens) ou com um dispositivo de matriz cristalina cilíndrico de frequência de 20 MHz com perfil de

cruzamento de 3,5 Fr. (1,167 mm) – *Eagle Eye® Gold*, Rancho Cordova, CA, EUA (sistema eletrônico para aquisição de imagens), os quais eram conectados a dispositivos de tração específicos acoplados aos referidos consoles de cada sistema.⁹⁹ No caso do cateter de ultrassom *Eagle Eye® Gold*, realizava-se ainda a subtração do halo claro em torno do cateter (*ringdown*), em decorrência da oscilação acústica do transdutor.

Durante o procedimento, o cateter de ultrassom foi introduzido na artéria coronária, através de um sistema de troca rápida sobre uma corda-guia convencional (0,014 polegadas) e avançado até o leito coronário distal >10 mm além da lesão aterosclerótica relevante (pré-procedimento) ou do segmento tratado (pós-procedimento e seguimento protocolar), sendo posicionado preferencialmente próximo a uma estrutura intra ou extra coronária (ramos secundários, cálcio profundo, estruturas venosas, pericárdio, etc.) capaz de servir como referência para comparação angiográfica e para repetição da análise de ultrassom imediatamente após o implante do stent e no seguimento protocolar. O cateter de ultrassom foi introduzido e avançado individualmente nos ramos da bifurcação; logo, a aquisição de imagens envolvendo as regiões de interesse da lesão de bifurcação foi realizada à partir dos segmentos distais do VP e do RL. A gravação foi realizada de maneira contínua ao longo da região de interesse, utilizando-se um dispositivo de tração automático a uma velocidade de 0,5 mm por segundo; e, tanto na gravação a partir do VP distal como à partir do RL, o cateter de ultrassom foi tracionado até o óstio do VP. As imagens em escalas de cinza armazenadas gravadas somente durante a realização de

tração automática (0,5 mm/seg.) em formato digital para análise *on-line* durante o procedimento. Após o procedimento, todas as imagens foram arquivadas em mídia digital para análise *off-line*, a qual foi realizada por dois operadores experientes com o método e alheios aos dados do procedimento. Testes de variabilidade intraobservador e interobservador foram conduzidos e apresentados concomitante aos resultados do estudo.

3.9.2 Análise das imagens ultrassonográficas

Foram realizadas análises qualitativas e quantitativas à partir dos cortes de secção transversal ultrassonográficos do VP e do RL. De maneira geral, os parâmetros e definições utilizados seguiram as recomendações do Consenso de Especialistas Clínicos para a Análise de USIC reportado anteriormente por Mintz et al. em 2001.²⁷ A análise ultrassonográfica segmentar da bifurcação incluindo o VP proximal, o VP distal e o RL, foi realizada à partir de gravações obtidas de maneira independente no VP e no RL, seguindo a metodologia reportada previamente por Costa et al.³⁵ em 2005, e de acordo com as recomendações atuais para análise ultrassonográfica de bifurcações coronárias.⁷⁵

3.9.2.1 Análise qualitativa

Uma série de parâmetros ultrassonográficos qualitativos foram analisados na avaliação pré-procedimento, incluindo os componentes da

placa aterosclerótica, juntamente com as suas características morfológicas. De maneira geral, as placas foram classificadas em três tipos: lipídica, fibrótica e calcificada. As placas mistas foram identificadas quando havia presença de mais de um componente histológico, sendo classificadas nos subtipos: fibro-lipídica e fibro-calcificada. Quando presente, o arco de cálcio foi mensurado, sendo reportado de acordo com a graduação encontrada: $<90^\circ$, $90-180^\circ$ e $>180^\circ$. Com relação a morfologia da placa, foram identificados os seguintes parâmetros: excentricidade, núcleo lipídico, ulceração, ruptura de placa e trombo. A excentricidade da placa foi considerada à partir da disposição da área luminal em relação à área do vaso, sendo definida quando a área de secção transversal (AST) do lúmen encontrava-se confinada à metade lateral da AST do vaso, (fig.28).

Figura 28. Excentricidade da lesão pela análise de ultrassom.

No pós-procedimento e no seguimento protocolar, a presença de aposição incompleta do stent foi avaliada, sendo diagnosticada quando pelo

menos uma haste de stent encontrava-se separada da parede do vaso, com evidência de fluxo sanguíneo por trás do stent, na ausência de RL. Por último, o tecido de HNI também foi identificado nos diversos segmentos de interesse no seguimento protocolar.

3.9.2.2 Análise ultrassonográfica quantitativa

A análise quantitativa *off-line* foi realizada com um programa de computador validado e disponível comercialmente: *echoPlaque*® versão 3,0 (INDEC Medical Systems, Santa Clara, CA, EUA), o qual é dedicado para a análise de imagens de ultrassonografia em escalas de cinza. Basicamente, a análise incluiu a mensuração das AST do lúmen, do vaso e do stent (pós-procedimento e seguimento protocolar), as quais foram reportadas em milímetros quadrados (mm²).

No pré-procedimento, a AST mínima do lúmen (AML) e a AST do vaso, medida através do contorno da membrana elástica externa (AMEE), foram determinadas no VP e no RL. Com isso, a AST da placa + íntima (API) foi calculada automaticamente pelo programa de análise quantitativa pela subtração da AML do vaso (AMEE):

- $\text{Área da placa + íntima (mm}^2\text{)} = \text{AMEE} - \text{AML}$

Adicionalmente, o acúmulo de placa (*plaque burden*) foi calculado e reportado em percentagem (%):

- $\text{Acúmulo de placa (\%)} = (\text{área da placa} + \text{íntima} / \text{AMEE}) \times 100$

As áreas de referência foram determinadas pela mensuração da AST do lúmen e do vaso em segmento livre de doença aterosclerótica significativa, dentro de aproximadamente 10 mm do segmento estenosado, sem intervenção de RL secundário. No VP, foram reportadas as referências proximal e distal, as quais se encontravam nos segmentos proximal e distal à origem do RL, respectivamente. Já para o RL, apenas a referência distal foi reportada.

O remodelamento vascular foi avaliado através do cálculo do índice de remodelamento em cada segmento da bifurcação. Portanto, para o VP proximal, foi utilizada a referência proximal do VP; para o VP distal, foi utilizada a referência do VP distal; e para o RL, foi utilizada a referência (distal do RL):

- $\text{Índice de remodelamento (IR)} = \text{AMEE (AML)} / \text{AMEE (referência)}$

Um IR >1,0 caracterizou um processo de remodelamento positivo. Já um IR <1,0 caracterizou um processo de remodelamento negativo.

Também foram realizadas análises seriadas à partir do ponto anatômico de intersecção dos ramos distais da bifurcação (ponto “zero”), para o cálculo dos volumes do vaso, do lúmen e da placa + íntima nas regiões da *carina*, óstio distal do VP e óstio do RL. Na análise ultrassonográfica, o operador delimitava o ponto “zero” na imagem de

reconstrução longitudinal bidimensional dos cortes transversais ultrassonográficos, na altura do divisor de fluxo da *carina* e as análises eram realizadas milímetro a milímetro a partir deste ponto até 5 mm de distância em direção aos segmentos coronários de interesse. Tal análise adaptou metodologia previamente descrita por van der Waal et al.⁷⁵ em 2009. De maneira específica, o segmento da *carina* iniciava-se no primeiro quadro proximal ao ponto “zero”, onde era possível visualizar a fusão do VP (distal) e do RL, avançando 5 mm em direção ao VP proximal. Já os segmentos dos óstios do VP distal e do RL, analisados a partir de corridas de ultrassom independentes em cada ramo, iniciavam-se no quadro imediatamente distal ao ponto “zero”, onde apenas o vaso distal de formato circular era visualizado, avançando 5 mm distalmente em cada ramo correspondente (fig.29).

Figura 29. Metodologia para análise volumétrica nos segmentos de interesse da bifurcação.

As AST obtidas milímetro a milímetro nos 5 mm das regiões de interesse (i.e., *carina* da bifurcação, óstio do VP distal, e óstio do RL), foram

utilizadas para calcular as medidas de volume através da aplicação do modelo matemático de *Simpson*.¹⁰⁰ Dessa forma, os seguintes volumes foram reportados, todos expressos em milímetros cúbicos (mm³):¹⁰¹

- Volume do vaso: definido como a somatória das AMEE, obtidas a cada milímetro nos 5 mm das regiões de interesse.
 - Volume do vaso (mm³) = AMEE₁ + AMEE₂ + AMEE₃ + AMEE_n
- Volume do lúmen: definido como a soma das áreas do lúmen (AL) delineadas após estabelecerem-se os limites da transição entre o lúmen e a camada íntima do vaso, obtidas a cada milímetro nos 5 mm das regiões de interesse.
 - Volume do lúmen (mm³) = AL₁ + AL₂ + AL₃ + AL_n
- Volume da placa + íntima: obtido pela subtração do volume do lúmen do volume do vaso.
 - Volume da placa + íntima (mm³) = volume do vaso – volumen do lúmen

Ainda, a distância da AML em relação ao rebordo distal da *carina* da bifurcação (ponto “zero”) foi medida e reportada em milímetros (mm). No VP, o valor era positivo (+) quando a AML encontra-se distal ao ponto “zero” e negativo (-) quando a AML encontra-se proximal ao ponto “zero”. Já no RL, o valor igual a 0 mm identificava a AML que localizava-se no quadro imediatamente distal à fusão dos ramos distais da bifurcação, a saber, VP distal e RL, onde era possível visualizar claramente a AST do ramo contralateral.

3.9.2.2.1 Análise quantitativa segmentar

Nas avaliações pós-procedimento e do seguimento protocolar, além da análise das referências do lúmen e do vaso como descrito anteriormente, a AST mínima do stent (AMS) e a AML foram determinadas em vários segmentos e sub-segmentos da bifurcação, de acordo com o tratamento recebido e baseado em metodologia previamente descrita por Costa et al. em 2005,³⁵ a qual foi utilizada em estudos subsequentes.⁵⁶ Em resumo, as regiões de interesse foram definidas da seguinte forma:

- *Carina*: 5 mm proximais ao ponto “zero” da bifurcação no VP proximal;
- Stent proximal: segmento do VP proximal tratado com stent, excluindo a *carina*;

- Óstio do VP distal: 5 mm adjacentes ao ponto “zero” da bifurcação no VP distal;
- Stent distal do VP: segmento do VP distal tratado com stent, excluindo o óstio do VP distal;
- Óstio do RL: 5 mm ostiais no RL, medidos a partir do ponto “zero” da bifurcação;
- Stent distal do RL (se stent implantado no RL): segmento tratado com stent no RL, excluindo o óstio do RL.

No pós-procedimento, a expansão do stent em relação a referência do vaso correspondente foi avaliada, sendo reportada em percentagem:

- $\text{Expansão do stent} = (\text{AMS} / \text{AST do lúmen da referência}) \times 100$

Tanto no pós-procedimento como no seguimento protocolar, a análise volumétrica do stent foi realizada nas regiões de interesse incluindo a *carina* da bifurcação (5 mm), o óstio do VP distal (5 mm), e o óstio do RL (5 mm), seguindo a metodologia descrita anteriormente.

- Volume do stent: calculado pela soma as áreas do stent (AS) delimitadas pelas hastes do stent claramente identificadas nas imagens obtidas a cada milímetro nos 5 mm das regiões de interesse.

- $\text{Volume do stent (mm}^3\text{)} = AS_1 + AS_2 + AS_3 + AS_n$

No caso de RL tratado sem stent, apenas o VPI foi reportado. Adicionalmente, no seguimento protocolar, foram realizadas análises volumétricas do tecido de HNI e do percentual (%) de obstrução do volume do lúmen.¹⁰²

- Volume de HNI: representa o crescimento de tecido que ocorre entre o stent e o lúmen vascular. Foi calculado através da subtração do volume do lúmen do volume do stent.

- $\text{Volume de HNI (mm}^3\text{)} = \text{volume do stent} - \text{volume do lúmen}$

- % de obstrução do volume do lúmen: medida expressa em percentual, foi calculada através da razão entre o VHNI e o VS.

- $\text{\% de obstrução do volume do lúmen (\%)} =$

$$(\text{volume de HNI} / \text{volume do stent}) \times 100$$

3.9.2.3 Distribuição da placa

Com relação a distribuição da placa aterosclerótica na bifurcação, foi realizada uma análise seguindo metodologia previamente descrita por

Gonzalo et al. em 2009.¹⁰³ Nessa análise, a localização da maior espessura da placa foi reportada em relação ao divisor de fluxo da bifurcação. Para tal, a secção transversal do vaso foi dividida em quatro quadrantes de acordo com a posição do ramo distal (VP ou RL). Dessa forma, os quadrantes um e quatro posicionavam-se adjacentes à origem do RL; em contrapartida, os quadrantes três e quatro correspondiam a parte do vaso localizada no lado oposto à origem do RL (fig. 30). Essa análise foi realizada milímetro a milímetro dos segmentos da *carina* da bifurcação, óstio do VP distal e óstio do RL, como descrito anteriormente.

Figura 30. Quadrantes da bifurcação. Metodologia para análise da distribuição da placa aterosclerótica nos segmentos de interesse da bifurcação. Os quadrantes (Q) posicionam-se em relação a origem do ramo distal.

3.10 Análise estatística

3.10.1 Definição dos grupos do estudo

Foram coletadas informações dos pacientes com lesão de bifurcação, sendo que, apenas os pacientes que tiveram a pré-dilatação do RL com sucesso foram randomizados para receberem os tratamentos com stent único vs. stent duplo. De acordo com o protocolo, os pacientes que não obtiveram sucesso na pré-dilatação do RL, ou que não tiveram critério ultrassonográfico para adentrarem o procedimento de pré-dilatação do RL, tiveram o tratamento de acordo com o critério do operador. Logo, três grupos foram formados na presente análise, incluindo: a. o grupo stent único composto pelos pacientes tiveram a pré-dilatação do RL com sucesso e foram randomizados para receberem a intenção de tratar (ITT) com estratégia de stent único; b. o grupo stent duplo composto pelos pacientes que tiveram a pré-dilatação do RL com sucesso e foram randomizados para receberem a ITT com estratégia de stent duplo; e c. o grupo Registro composto pelos pacientes que não tiveram sucesso na pré-dilatação do RL ou ainda os que não tiveram critério ultrassonográfico para serem submetidos a procedimento de pré-dilatação do RL.

3.10.2 Cálculo do tamanho de amostra

Um total de 25 pacientes em cada grupo foi considerado para ter 80% de poder estatístico na demonstração de uma diferença de $1,2 \pm 0,6$ mm² no desfecho primário de AML no óstio do RL (5 mm) ao final do procedimento, com um α de 5%. Por causa da limitação de dados de ultrassom em bifurcações, esta estimativa foi baseada em estudos prévios com ultrassom em bifurcações tratadas com a técnica de *crush*, no estudo não-randomizado prospectivo INSIDE I⁷⁹ e também em achados com ATC com balão em vasos de pequeno calibre (< 3 mm em diâmetro). O tamanho da amostra (25 pacientes em cada grupo) foi aumentado em aproximadamente 10%, considerando impossibilidade de realização de análise de ultrassom no óstio do RL ao final do procedimento e/ou a perda de seguimento.

3.10.3 Apresentação dos dados e testes realizados

Foram utilizadas variáveis quantitativas e qualitativas para descrever os achados e resultados. De maneira geral, utilizou-se na parte descritiva medidas médias e desvio padrão (DP) em caso de normalidade ou medianas e percentil [25%, 75%] em caso de não-normalidade para as variáveis quantitativas. No caso das variáveis qualitativas, os resultados foram apresentados com tabelas de contingência e com frequências absolutas e percentuais e gráficos. Na parte inferencial, foram utilizados

testes convenientes, incluindo testes paramétricos e/ou não-paramétrico; para a comparação de dois grupos, teste *T-Student* ou *Mann-Whitney* quando a variável for quantitativa. Para variáveis qualitativas, foi utilizado o teste Qui-quadrado e/ou teste Exato de *Fisher*, conforme a conveniência. Para avaliação das variáveis qualitativas, foram utilizadas tabelas de contingência e na parte inferencial foi aplicado o teste Qui-quadrado (teste não-paramétrico) ou o teste Exato de *Fisher*, sendo que o teste exato de *Fisher* foi aplicado quando o tamanho da amostra foi considerado pequeno (número de pacientes < 30). Esses testes verificaram a relação entre as categorias das variáveis cruzadas.

Na comparação de dois grupos, quando a variável era quantitativa, foram aplicados os testes de *Mann-Whitney* (teste não-paramétrico) e/ou teste *T-Student* (teste paramétrico), dependendo da suposição de normalidade. Quando a normalidade foi aceita (teste de *Komogorov* e/ou teste de *Shapiro-Wilk*), utilizou-se testes paramétricos. Caso contrário, testes não-paramétricos foram utilizados. O teste *T-Student* foi válido quando a suposição de normalidade foi aceita, sendo que esse teste comparou as médias de dois grupos. O teste *Mann-Whitney* foi utilizado quando a suposição de normalidade não foi aceita, no caso, fazendo as comparações das medianas.

Além da comparação dos dados seguindo o método ITT, os grupos foram analisados de acordo com o tratamento recebido, a saber, stent único vs. stent duplo. Análises de variância (ANOVA) foram utilizadas para comparação de três grupos. Para correlação dos parâmetros quantitativos

da angiografica coronária quantitativa e ultrassom, foi utilizado regressão linear com coeficiente de Pearson.

Para avaliar as variáveis independentes preditoras de falência de tratamento, utilizou-se um modelo de regressão logística. Não foi possível ajustar o modelo com todas as variáveis significantes na análise multivariada, devido ao pequeno número de amostra para a quantidade de variáveis.

O nível de significância adotado foi de 5% (α), que quando comparado ao nível descritivo (p) e este foi maior que α , a saber, se $p > 5\%$ não houve indícios de relação entre as variáveis cruzadas, caso contrário ($p < 5\%$) houve indícios de relação entre as variáveis testadas. As análises foram realizadas com os programas estatísticos SPSS versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

4.1 Alocação dos pacientes nos grupos do estudo

Do total de 64 pacientes inicialmente selecionados, dois foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão angiográficos de acordo com o protocolo do estudo. Em um caso, evidenciou-se ausência de lesão angiográfica significativa no óstio do RL após a administração intracoronária de nitrato; no outro caso, o VP apresentava lesão difusa estendendo-se além de 32 mm. Logo, 62 pacientes foram considerados para a realização de análise de ultrassom pré-procedimento no VP e no RL de acordo com o protocolo. Desses 62 pacientes, 59 foram submetidos a pré-dilatação do RL, a qual foi realizada com sucesso em 91,5% dos casos (54/59). Nos três pacientes que não foram submetidos a pré-dilatação do RL protocolar, a análise de ultrassom evidenciou ausência de placa aterosclerótica no óstio do RL, à despeito de estenose angiográfica significativa em dois casos. No terceiro caso, não foi possível avançar a corda-guia no RL devido a complexidade morfológica e anatômica da lesão. Assim sendo, cerca de 54 pacientes com 54 lesões de bifurcação coronária foram randomizados na razão 1:1 para tratamento com stent único (n = 27) vs. stent duplo (n = 27). A fig. 31 ilustra a alocação dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o procedimento, randomização, e tratamento recebido.

Figura 31. Fluxograma de inclusão de pacientes. Inclusão de de acordo com o protocolo do estudo. * Pacientes que não preencheram critérios de inclusão angiográficos. † Dois pacientes não apresentavam placa aterosclerótica no RL pelo ultrassom, a despeito de estenose angiográfica significativa; terceiro paciente sem passagem de corda-guia no RL devido a complexidade da lesão. ‡ Critérios de sucesso para a pré-dilatação do RL: estenose residual <50% (pela análise visual), fluxo TIMI 3, e ausência de dissecção pela angiografia. RL = ramo lateral; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

4.2 Resultados nos pacientes randomizados (ITT)

4.2.1 Características clínicas basais (ITT)

As características clínicas basais dos pacientes randomizados para tratamento com stent único vs. stent duplo encontram-se na tabela 4. De maneira geral, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a qualquer uma das variáveis, incluindo média das idades, prevalência de diabetes melito e infarto do miocárdio prévio.

Tabela 4. Características clínicas basais dos pacientes randomizados (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
Média das idades (DP)	63,4 (10,7)	59,7 (11,2)	0,23
Sexo feminino	5 (18,5%)	8 (29,6%)	0,26
Diabetes melito	11 (40,7%)	7 (25,9%)	0,19
Insulino dependente	4 (14,8%)	1 (3,7)	0,18
HAS	23 (85,2%)	25 (92,6%)	0,33
Dislipidemia	21 (77,8%)	16 (59,3%)	0,12
História de tabagismo	18 (66,7%)	18 (66,7%)	>0,99
Tabagismo atual	5 (18,5%)	6 (22,2%)	0,50
Infarto do miocárdio prévio	17 (63,0%)	16 (59,3%)	0,50
<30 dias	4 (15,4%)	6 (22,2%)	0,39
ICP prévia	9 (33,3%)	6 (22,2%)	0,27
CRM prévia	1 (3,7%)	0 (0%)	0,50
História familiar de DAC	14 (51,9%)	17 (62,3%)	0,29
História de ICC	2 (7,4%)	4 (14,8%)	0,33
AVE prévio	2 (7,4%)	1 (3,7%)	0,50
Insuficiência renal*	4 (14,8%)	3 (11,1%)	0,50
Sedentarismo	15 (55,6%)	17 (62,3%)	0,39
Obesidade [†]	10 (37,0%)	11 (40,7%)	0,50
IMC [média (DP)]	27,9 (4,3)	28,1 (4,2)	0,89

*Definida como valor de creatinina sérica basal $\geq 1,5$ mg/dL. [†]Definida por IMC ≥ 30 kg/m². AVE = acidente vascular encefálico; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronária; DP = desvio padrão; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; IMC = índice de massa corpórea.

Similarmente, não houve diferenças significantes entre os grupos em relação a apresentação clínica, sendo que a maioria do pacientes apresentou-se com quadro clínico de angina estável (tabela 5).

Tabela 5. Apresentação clínica (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
Angina estável*	10 (37%)	12 (44,4%)	0,39
Classe I	0	0	-
Classe II	6	7	-
Classe III	3	4	-
Classe IV	1	1	-
Angina instável†	7 (25,9%)	7 (25,9%)	>0,99
Tipo IIB	2	3	-
Tipo IIC	1	0	-
Tipo IIIB	3	1	-
Tipo IIIC	1	3	-
Isquemia silenciosa	10 (37,0%)	8 (29,6%)	0,32

* Classificação da Canadian Cardiovascular Society.⁸⁰ † Classificação de Braunwald.⁸¹

Adicionalmente, o uso de terapia medicamentosa oral previamente ao procedimento índice foi semelhante nos dois grupos (tabela 6).

Tabela 6. Terapia medicamentosa oral pré-procedimento (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
Beta bloqueador	23 (85,2%)	25 (92,6%)	0,33
IECA/ARA II	25 (92,6%)	27 (100%)	0,15
Estatina	23 (85,2%)	21 (77,8%)	0,36
Bloqueador do canal de cálcio	4 (14,8%)	6 (22,2%)	0,36
Nitrato	10 (37%)	15 (55,6%)	0,14
Diurético	13 (48,1%)	9 (33,3%)	0,20
Terapia antiplaquetária			
Aspirina	27 (100%)	27 (100%)	>0,99
Clopidogrel	24 (88,9%)	24 (88,9%)	>0,99
Ticlipidina	3 (11,1%)	3 (11,1%)	>0,99

ARA II = antagonista do receptor de angiotensina II; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina.

4.2.2 Características angiográficas (ITT)

A tabela 7 apresenta os dados angiográficos basais. No geral, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos. Todas as lesões apresentavam comprometimento significativo dos dois ramos (lesão de bifurcação verdadeira), sendo que o tipo de lesão, reportada pela *classificação de Medina*,³⁹ foi semelhante nos dois grupos.

Tabela 7. Características angiográficas pré-procedimento (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
Extensão da DAC			
Uniarterial	14 (51,8%)	13 (48,2%)	0,50
Biarterial	11 (40,7%)	10 (37,0%)	0,50
Triarterial	2 (7,4%)	4 (14,8%)	0,39
Segmento coronário envolvido			
Proximal	16 (59,3%)	19 (70,4%)	0,39
Médio	9 (33,3%)	6 (22,2%)	0,36
Distal	2 (7,4%)	2 (7,4%)	>0,99
Classificação de Medina ³⁹			
1,1,1	16 (59,3%)	15 (55,6%)	0,50
1,0,1	2 (7,4%)	2 (7,4%)	>0,99
0,1,1	9 (33,3%)	10 (37,0%)	0,50
FEVE >50%	14 (51,9%)	20 (74,1%)	0,09

DAC = doença arteria coronária. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A grande maioria das lesões de bifurcação envolviam a artéria coronária descendente anterior e o ramo diagonal (fig. 32).

Figura 32. Vaso-alvo (ITT). CD = coronária direita; Cx = (artéria coronária) circunflexa; DA = (artéria coronária) descendente anterior.

As características angiográficas do VP e do RL encontram-se na tabelas 8 e 9, respectivamente. No geral, não foi observada a presença de ectasia ou *flap* intimal nos vasos de ambos os grupos e a maioria da lesões eram do tipo C. Em um paciente alocado no grupo stent duplo, o VP da lesão de bifurcação apresentava suboclusão com fluxo anterógrado TIMI 1. Nesse caso, observou-se a presença de circulação colateral contralateral a partir da coronária direita de grau 3 pela *classificação de Rentrop*.⁹⁴

Tabela 8. Morfologia do vaso principal (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
VASO PRINCIPAL			
Irregularidade	7 (25,9%)	4 (14,8%)	0,25
Excentricidade	17 (63,0%)	18 (66,7%)	0,50
Calcificação	20 (74,1%)	18 (66,7%)	0,38
Leve	3 (11,1%)	6 (22,2%)	0,27
Moderada	7 (25,9%)	6 (22,2%)	0,50
Importante	10 (37%)	6 (22,2%)	0,19
Úlcera	4 (14,8%)	3 (11,1%)	0,50
Trombo	1 (3,7%)	0 (0%)	0,50
Tortuosidade significativa *	1 (3,7%)	0 (0%)	0,50
Ângulo 45 - 90°	3 (11,1%)	0 (0%)	0,12
Ângulo > 90°	0 (0%)	0 (0%)	-
Aneurisma	0 (0%)	1 (3,7%)	0,50
Tipo de lesão (ACC/AHA)†			
A	0 (0%)	0 (0%)	-
B1	4 (14,8%)	4 (14,8%)	>0,99
B2	10 (37,0%)	9 (33,3%)	0,78
C	13 (48,1%)	14 (51,9%)	0,79
Fluxo TIMI			
Grau 0	0 (0%)	0 (0%)	-
Grau 1	0 (0%)	1 (3,7%)	0,50
Grau 2	0 (0%)	1 (3,7%)	0,50
Grau 3	27 (100%)	25 (92,6%)	0,25

*Tortuosidade do segmento proximal a bifurcação. [†]Exclui a presença de ramo lateral por se tratar de lesão de bifurcação. ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Tabela 9. Morfologia do ramo lateral (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
RAMO LATERAL			
Irregularidade	2 (7,4%)	1 (3,7%)	0,50
Excentricidade	10 (37,0%)	12 (44,4%)	0,39
Calcificação	16 (59,3%)	15 (55,6%)	0,50
Leve	5 (18,5%)	4 (14,8%)	0,72
Moderada	6 (22,2%)	9 (33,3%)	0,27
Importante	5 (18,5%)	2 (7,4%)	0,21
Úlcera	1 (3,7%)	0 (0%)	0,50
Trombo	0 (0%)	0 (0%)	-
Ângulo 45-90°	0 (0%)	0 (0%)	-
Aneurisma	0 (0%)	0 (0%)	-
Tipo de lesão (ACC/AHA) [*]			
A	11 (40,7%)	4 (14,8%)	0,03
B1	4 (14,8%)	14 (51,9%)	0,004
B2	10 (37,0%)	8 (29,6%)	0,56
C	2 (7,4%)	1 (3,7%)	0,55
Fluxo TIMI			
Grau 0	0 (0%)	0 (0%)	-
Grau 1	0 (0%)	0 (0%)	-
Grau 2	0 (0%)	0 (0%)	-
Grau 3	27 (100%)	27 (100%)	>0,99

^{*}Exclui a presença de ramo lateral por se tratar de lesão de bifurcação. ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

4.2.3 Procedimento (ITT)

Durante o procedimento, o inibidor da glicoproteína IIb/IIIa foi administrado em cerca de 18,5% (5/27) dos pacientes no grupo stent único vs. 7,1% (2/27) no grupo stent duplo, $p = 0,21$. Os dados do procedimento são mostrados na tabela 10. Durante a realização de pós-dilatação individual, o diâmetro do cateter-balão utilizado no vaso principal era

significativamente maior no grupo stent único vs. grupo stent duplo; no entanto, o diâmetro do cateter-balão utilizado no ramo lateral, juntamente com a pressão de insuflação do balão, foram significativamente maiores no grupo stent duplo vs. grupo stent único (fig. 33).

Figura 33. Gráfico de *box plot* avaliando o diâmetro do cateter-balão e a pressão durante pós-dilatação do RL (ITT).

Tabela 10. Dados do procedimento (ITT).

VASO PRINCIPAL	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
Variáveis	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
Pré-dilatação			
Vaso principal	15 (55,6%)	20 (74,1%)	0,15
Diâmetro do balão (mm)	2,43 (0,32)	2,35 (0,33)	0,43
Pressão (atm)	12,0 (3,55)	11,6 (4,68)	0,56
Ramo lateral	27 (100%)	27 (100%)	>0,99
Diâmetro do balão (mm)	2,30 (0,29)	2,35 (0,30)	0,51
Pressão (atm)	9,30 (2,69)	9,59 (3,90)	0,92
Extensão nominal do stent (mm)			
Vaso principal	22,33 (5,68)	21,11 (5,70)	0,36
Ramo lateral	15,20 (5,72)	13,70 (4,36)	0,56
Diâmetro nominal do stent (mm)			
Vaso principal	3,13 (0,30)	3,13 (0,35)	0,89
Ramo lateral	2,60 (0,22)	2,61 (0,25)	0,97
Pressão de liberação do stent (atm)			
Vaso principal	9,74 (2,93)	10,14 (3,53)	0,77
Ramo lateral	9,60 (1,67)	9,07 (2,39)	0,64
Pós-dilatação individual			
Vaso principal	27 (100%)	26 (96,3%)	0,22
Diâmetro do balão (mm)	3,35 (0,33)	3,10 (0,40)	0,02
Pressão (atm)	18,04 (3,49)	18,85 (3,56)	0,44
Ramo lateral	24 (88,9%)	27 (100%)	
Diâmetro do balão (mm)	2,38 (0,30)	2,65 (0,27)	0,002
Pressão (atm)	13,25 (3,58)	16,74 (2,30)	<0,001
Pós-dilatação com <i>kissing-balloon</i>			
25 (92,6%)	27 (100%)		
Diâmetro do balão (mm)			
Vaso principal	3,30 (0,32)	3,11 (0,40)	0,07
Ramo lateral	2,38 (0,30)	2,65 (0,27)	0,002
Pressão (atm)			
Vaso principal	8,72 (2,78)	8,48 (2,72)	0,71
Ramo lateral	9,08 (4,08)	8,52 (2,85)	0,91

Valores quantitativos são expressos como média e desvio padrão (DP).

As complicações angiográficas são mostradas na tabela 11.

Tabela 11. Complicações angiográficas periprocedimento (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
VASO PRINCIPAL			
Fluxo TIMI < 3	2 (7,4%)	1 (3,7%)	0,50
Espasmo	0 (0%)	0 (0%)	-
No reflow	1 (3,7%)	0 (0%)	0,50
Fechamento abrupto do vaso	0 (0%)	0 (0%)	-
Embolização distal	0 (0%)	0 (0%)	-
Trombo	0 (0%)	0 (0%)	-
Perfuração	0 (0%)	0 (0%)	-
Disseção*	5 (18,5%)	3 (11,1%)	0,64
Tipo A	1	0	-
Tipo B	3	1	-
Tipo C	1	0	-
Tipo D	0	2	-
Tipo E	0	0	-
Tipo F	0	0	-
RAMO LATERAL			
Fluxo TIMI < 3	4 (14,8%)	2 (7,4%)	0,32
Espasmo	3 (11,1%)	2 (7,4%)	0,50
No reflow	0 (0%)	0 (0%)	-
Fechamento abrupto do vaso	1 (3,7%)	0 (0%)	0,50
Embolização distal	0 (0%)	0 (0%)	-
Trombo	1 (3,7%)	0 (0%)	0,50
Perfuração	0 (0%)	0 (0%)	-
Disseção*	4 (14,8%)	1 (3,7%)	0,23
Tipo A	1	1	-
Tipo B	0	0	-
Tipo C	2	0	-
Tipo D	1	0	-
Tipo E	0	0	-
Tipo F	0	0	-

* Definida de acordo com a classificação da NHLBI dos Estados Unidos.

No grupo stent único, cerca de 6 pacientes, representando 22,2% dos casos, apresentaram comprometimento ou resultado angiográfico subótimo no RL, necessitando implantar um stent adicional. No entanto, tal procedimento só foi possível em 5 das 6 lesões, uma vez que, em um dos casos, houve comprometimento do RL com oclusão após o implante do stent no VP, a qual persistiu a despeito de inúmeras tentativas de recruzamento do RL com uma terceira corda-guia após otimização da expansão no segmento proximal da bifurcação pela técnica de POT. Dessa forma, a taxa de cruzamento com a estratégia provisória foi de 18,5%. A fig. 34 apresenta as técnicas de implante de stent usadas nos dois grupos.

Figura 34. Técnicas de implante de stent nos grupos randomizados (ITT). *Número de lesões tratadas pela técnica provisória sem necessidade de implante de stent adicional no RL.

A média e desvio padrão (DP) do número de stents implantados por paciente foi 1,52 (0,64) no grupo stent único vs. 2,37 (0,56) ($p < 0,001$). A razão balão-artéria no VP era semelhante nos dois grupos: 1,17 (0,13) vs. 1,14 (0,15) ($p = 0,44$); já no RL, esse índice foi maior no grupo stent duplo

vs. stent único: 1,21 (0,21) vs. 1,09 (0,17), $p = 0,03$. O sucesso angiográfico foi 96,3% no grupo stent único (um paciente apresentou oclusão do RL ao final do procedimento) vs. 100% no grupo stent duplo ($p = 0,92$) e o sucesso técnico foi significativamente menor no grupo stent único (85,2% vs. 100%, $p = 0,01$). Em relação ao volume total de contraste utilizado durante o procedimento, não observou-se diferença significativa entre os dois grupos, incluindo 194,60 (58,20) ml no grupo stent único vs. 205,77 (75,04) ml no grupo stent duplo ($p = 0,67$).

4.2.3.1 Evolução intrahospitalar (ITT)

Na evolução intrahospitalar, não ocorreram óbito ou trombose de stent em ambos os grupos e a incidência de infarto do miocárdio periprocedimento foi 7,4% (2/27) no grupo stent único (um infarto do miocárdio com onda Q e outro sem onda Q) vs. 14,8% (4/27) no grupo stent duplo (todos infartos do miocárdio sem onda Q). Adicionalmente, um paciente no grupo stent único teve sangramento importante associado a utilização de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. Dessa forma, o sucesso do procedimento foi 88,9% no grupo stent único vs. 85,2% no grupo stent duplo ($p = 0,16$). Mesmo assim, as médias de tempo de hospitalização foram semelhantes nos dois grupos: 1,41 (1,15) dias no grupo stent único vs. 1,26 (0,59) dias no grupo stent duplo ($p = 0,83$). Na alta hospitalar, todos pacientes foram prescritos para terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel por 12 meses.

4.2.4 Angiografia coronária quantitativa (ITT)

Os achados da análise de ACQ pré-procedimento demonstraram semelhança entre os grupos (tabela 12).

Tabela 12. ACQ pré-procedimento (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
VASO PRINCIPAL			
Extensão da lesão (mm)	21,19 [15,31, 28,00]	20,98 [15,16, 27,0]	0,84
DRV (mm)	2,97 [2,78, 3,19]	2,91 [2,73, 3,18]	0,84
DML (mm)	0,85 [0,63, 0,91]	0,75 [0,39, 0,96]	0,30
% DE (%)	70,6 [60,0, 82,5]	75,0 [69,4, 87,9]	0,30
Análise segmentar			
Vaso principal proximal			
DRV proximal (mm)	3,44 [3,25, 3,69]	3,35 [3,08, 3,75]	0,81
DML (mm)	1,35 [0,86, 2,67]	1,97 [1,27, 2,61]	0,35
% DE (%)	56,0 [26,6, 78,8]	42,0 [24,1, 59,6]	0,45
Vaso principal distal			
DRV distal (mm)	2,50 [2,31, 2,67]	2,46 [2,29, 2,70]	0,95
DML (mm)	0,91 [0,78, 1,53]	0,80 [0,52, 1,14]	0,03
% DE (%)	60,4 [40,9, 70,7]	66,4 [55,2, 79,8]	0,03
RAMO LATERAL			
Extensão da lesão (mm)	8,02 [6,95, 10,22]	8,13 [6,50, 12,0]	0,96
DRV interpolado (mm)	2,68 [2,25, 2,97]	2,55 [2,31, 2,86]	0,73
DRV distal (mm)	2,28 [1,92, 2,42]	2,32 [2,03, 2,59]	0,11
DML (mm)	0,85 [0,63, 0,91]	0,67 [0,39, 0,91]	0,35
% DE (%)	75,0 [67,9, 80,0]	75,9 [60,1, 85,4]	0,58

DE = diâmetro de estenose; DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso; GI = ganho imediato; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

No pós-procedimento, os resultados eram similares no VP (tabela 13), no entanto, o RL tratado com stent obteve maior DML e menor estenose residual vs. RL sem stent (tabela 14).

Tabela 13. ACQ do vaso principal no pós-procedimento (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
VASO PRINCIPAL			
DRV proximal (mm)	3,37 [3,12, 3,58]	3,48 [3,17, 3,68]	0,61
DRV distal (mm)	2,58 [2,31, 2,93]	2,66 [2,47, 2,87]	0,51
Análise segmentar			
Análise intra-segmento (seg. 13)			
DML (mm)	2,43 [2,29, 2,60]	2,52 [2,30, 2,70]	0,96
% DE (%)	15,6 [9,3, 22,2]	16,3 [13,9, 24,9]	0,48
GI (mm)	1,79 [1,44, 1,99]	1,79 [1,41, 2,17]	0,92
Análise intra-stent (seg. 12)			
DML (mm)	2,68 [2,55, 2,98]	2,68 [2,43, 2,88]	0,79
% DE (%)	18,5 [8,4, 21,4]	16,3 [12,2, 20,2]	0,86
GI (mm)	1,96 [1,70, 2,29]	1,95 [1,64, 2,30]	0,84
Intra-stent proximal (seg. 2)			
DML (mm)	3,09 [2,89, 3,23]	2,96 [2,53, 3,30]	0,54
% DE (%)	9,3 [7,5, 15,2]	12,5 [7,9, 18,7]	0,49
GI (mm)	1,25 [0,36, 2,17]	1,22 [0,65, 1,80]	0,39
Intra-stent distal (seg. 3)			
DML (mm)	2,68 [2,52, 2,98]	2,71 [2,46, 2,95]	0,97
% DE (%)	10,3 [7,3, 18,4]	14,5 [9,6, 18,6]	0,31
GI (mm)	1,67 [1,29, 2,02]	1,89 [1,57, 2,19]	0,11
Óstio 5 mm do VP distal (seg. 7)			
DML (mm)	3,00 [2,71, 3,19]	2,84 [2,53, 3,11]	0,44
% DE (%)	7,7 [6,4, 13,2]	11,5 [7,4, 15,8]	0,16
Borda 5 mm proxmial (seg. 1)			
DML (mm)	3,21 [2,96, 3,42]	3,26 [3,12, 3,53]	0,23
% DE (%)	4,2 [2,7, 8,0]	4,0 [1,0, 7,3]	0,58
Borda 5 mm distal (seg. 4)			
DML (mm)	2,46 [2,31, 2,73]	2,58 [2,35, 2,71]	0,89
% DE (%)	7,0 [4,3, 9,1]	6,9 [3,2, 12,6]	0,45

DE = diâmetro de estenose; DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso; GI = ganho imediato; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

Tabela 14. ACQ do ramo lateral no pós-procedimento (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
RAMO LATERAL			
DRV interpolado (mm)	2,39 [2,18, 2,86]	2,64 [2,47, 3,13]	0,01
DRV distal (mm)	2,19 [1,96, 2,38]	2,40 [2,20, 2,51]	0,02
Análise segmentar			
Análise intra-segmento (seg. 11)			
DML (mm)	1,63 [1,44, 2,01]	2,14 [1,93, 2,32]	<0,001
% DE (%)	35,2 [18,2, 46,1]	19,7 [10,2, 31,7]	0,01
GI (mm)	0,96 [0,56, 1,37]	1,43 [1,09, 1,86]	0,01
Análise intra-stent (seg. 5)			
	(n=5)		
DLM (mm)	2,15 [2,04, 2,16]	2,33 [2,02, 2,58]	0,20
% DE (%)	16,1 [14,9, 19,4]	19,3 [9,0, 26,6]	0,84
GI (mm)	1,42 [1,37, 1,80]	1,66 [1,36, 2,06]	0,29
Óstio 5 mm (seg. 8)			
DLM (mm)	1,54 [1,36, 1,97]	2,33 [2,26, 2,61]	<0,001
% DE (%)	37,7 [24,5, 46,6]	15,8 [8,0, 21,9]	<0,001
GI (mm)	0,85 [0,51, 1,14]	1,84 [1,39, 2,01]	<0,001
Borda 5 mm distal (seg. 6)			
	(n=5)		
DLM (mm)	2,03 [2,02, 2,13]	2,14 [2,01, 2,34]	0,83
% DE (%)	8,6 [2,2, 14,4]	8,4 [4,8, 11,7]	0,85

DE = diâmetro de estenose; DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso; GI = ganho imediato; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

O seguimento angiográfico de 9 meses foi realizado em 88,9% (48/54) dos pacientes, incluindo 85,2% (23/27) no grupo stent único vs. 92,6% (25/27) no grupo stent duplo. Os resultados da análise de ACQ segmentar e subsegmentar no VP e no RL são mostrados nas tabelas 15 e 16, respectivamente. O VP do grupo stent duplo apresentou menor DML e maior PTL e percentual de estenose comparado ao grupo stent único.

Tabela 15. ACQ do vaso principal no seguimento de 9 meses (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados com seguimento angiográfico (n = 48)		Valor de p
	Stent único (n = 23)	Stent duplo (n = 25)	
VASO PRINCIPAL			
DRV proximal (mm)	3,29 [2,97, 3,65]	3,32 [2,86, 3,48]	0,87
DRV distal (mm)	2,55 [2,21, 2,70]	2,63 [2,25, 2,75]	0,93
Análise segmentar			
Análise intra-segmento (seg. 13)			
DML (mm)	2,32 [2,03, 2,63]	2,30 [1,92, 2,48]	0,02
% DE (%)	20,8 [12,4, 28,6]	24,5 [19,7, 34,9]	0,03
PTL (mm)	0,25 [0,04, 0,40]	0,25 [0,10, 0,72]	0,07
Análise intra-stent (seg. 12)			
DLM (mm)	2,57 [2,41, 2,84]	2,40 [1,99, 2,68]	0,02
% DE (%)	11,8 [7,2, 22,4]	21,1 [17,0, 28,1]	0,009
PTL (mm)	0,15 [0,02, 0,20]	0,27 [0,03, 0,67]	0,004
Intra-stent proximal (seg. 2)			
DLM (mm)	2,86 [2,66, 3,16]	2,57 [2,41, 3,00]	0,05
% DE (%)	10,2 [6,3, 18,1]	17,8 [8,8, 21,8]	0,06
PTL (mm)	0,14 [-0,07, 0,26]	0,19 [0,03, 0,47]	0,08
Intra-stent distal (seg. 3)			
DLM (mm)	2,59 [2,37, 2,84]	2,39 [1,99, 2,77]	0,001
% DE (%)	9,2 [4,7, 14,2]	20,6 [16,6, 26,6]	<0,001
PTL (mm)	0,13 [-0,02, 0,19]	0,27 [0,01, 0,72]	0,003
Óstio 5 mm do VP distal (seg. 7)			
DLM (mm)	2,75 [2,43, 3,06]	2,53 [2,20, 2,84]	0,03
% DE (%)	8,5 [4,6, 11,2]	16,6 [8,2, 12,0]	0,006
PTL (mm)	0,17 [-0,06, 0,31]	0,26 [-0,04, 0,72]	0,06
Borda 5 mm proximal (seg. 1)			
DLM (mm)	2,88 [2,72, 3,28]	2,89 [2,33, 3,21]	0,04
% DE (%)	5,3 [3,2, 9,7]	15,5 [2,7, 19,5]	0,01
PTL (mm)	0,23 [0,05, 0,39]	0,40 [0,22, 0,73]	0,04
Borda 5 mm distal (seg. 4)			
DLM (mm)	2,38 [2,07, 2,69]	2,43 [2,23, 2,60]	0,58
% DE (%)	7,8 [4,9, 11,8]	7,0 [2,0, 11,0]	0,98
PTL (mm)	0,25 [0,11, 0,43]	0,16 [-0,12, 0,28]	0,34

DE = diâmetro de estenose; DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso; PTL = perda tardia do lúmen; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

Tabela 16. ACQ do ramo lateral no seguimento de 9 meses (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados com seguimento angiográfico (n = 48)		Valor de p
	Stent único (n = 23)	Stent duplo (n = 25)	
RAMO LATERAL			
DRV interpolado (mm)	2,40 [2,13, 2,62]	2,62 [2,40, 2,82]	0,03
DRV distal (mm)	2,14 [1,99, 2,33]	2,22 [2,06, 2,47]	
Análise segmentar			
Análise intra-segmento (seg. 11)			
DML (mm)	1,44 [1,18, 1,74]	1,93 [1,56, 2,24]	
% DE (%)	34,5 [23,7, 46,3]	33,3 [20,3, 37,9]	0,08
PTL (mm)	0,15 [-0,07, 0,61]	0,18 [0,00, 0,48]	0,88
Análise intra-stent (seg. 5)			
	(n=5)		
DLM (mm)	1,83 [1,74, 1,95]	2,07 [1,62, 2,29]	
% DE (%)	23,2 [14,1, 24,5]	30,9 [20,3, 37,9]	0,24
PTL (mm)	0,21 [0,21, 0,62]	0,29 [0,18, 0,69]	0,75
Óstio 5 mm (seg. 8)			
DLM (mm)	1,47 [1,19, 1,78]	2,16 [1,66, 2,36]	0,02
% DE (%)	34,4 [23,1, 46,2]	25,8 [19,7, 36,5]	0,07
PTL (mm)	0,14 [-0,07, 0,46]	0,25 [0,11, 0,63]	0,53
Borda 5 mm distal (seg. 6)			
	(n=5)		
DLM (mm)	1,92 [1,79, 1,99]	2,09 [1,79, 2,34]	
% DE (%)	9,1 [3,6, 14,5]	6,6 [4,9, 9,7]	0,87
PTL (mm)	0,22 [0,17, 0,25]	0,15 [-0,08, 0,29]	0,46

DE = diâmetro de estenose; DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso; PTL = perda tardia do lúmen; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

As médias de perda tardia do lúmen foram comparáveis em todos os segmentos e subsegmentos analisados, incluindo o óstio do RL. A fig. 35 ilustra os resultados de perda tardia do lúmen nas regiões de interesse das lesões de bifurcação.

Figura 35. Perda tardia do lúmen aos 9 meses. PTL nos vários segmentos e subsegmentos das lesões de bifurcação tratadas com stent único vs. stent duplo (ITT). ITT = intenção de tratamento; PTL = perda tardia do lúmen; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

A comparação dos índices de PTL nos segmentos proximal e distal do VP e no RL é mostrada na fig. 36.

Figura 36. Comparação do índice de PTL (ITT). Comparação dos valores nos segmentos do VP proximal: 0,06 [-0,06, 0,12] vs. 0,11 [-0,05 vs. 0,27]; VP distal: 0,10 [-0,05, 0,17] vs. 0,13 [0,00, 0,31]; RL: 0,12 [-0,06, 0,56] vs. 0,13 [0,00, 0,36], para os grupos stent único vs. stent duplo, respectivamente. ITT = intenção de tratamento; PTL = perda tardia do lúmen; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

Em relação ao ganho líquido, não observou-se diferença significativa entres os grupos stent único vs. stent duplo na análise do VP, seja no segmento proximal ou distal. No entanto, o RL do grupo stent duplo apresentou ganho significativamente maior que o RL do grupo stent único (fig.37).

Figura 37. Comparação do ganho líquido (ITT). Comparação dos valores nos segmentos do VP proximal: 1,16 [0,43, 1,91] vs. 1,12 [0,59 vs. 1,65]; VP distal: 1,59 [1,31, 1,83] vs. 1,54 [1,26, 1,96]; RL: 0,81 [0,63, 0,76] vs. 1,12 [0,80, 1,59], para os grupos stent único vs. stent duplo, respectivamente. ITT = intenção de tratamento; PTL = perda tardia do lúmen; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

As taxas de reestenose binária angiográfica para a lesão de bifurcação foram 21,7% (5/23) no grupo stent único vs. 12% (3/25) no grupo stent duplo, $p = 0,36$. No geral, não foi observada reestenose intra-stent no VP em ambos os grupos, e apenas um caso de reestenose envolvendo o RL no grupo stent duplo. A fig. 38 ilustra a recorrência angiográfica na lesão de bifurcação, VP e RL.

Figura 38. Taxas de reestenose no seguimento de 9 meses (ITT).

As taxas de reestenose de acordo com a localização são mostradas na tabela 17.

Tabela 17. Reestenose binária angiográfica aos 9 meses (ITT).

Reestenose binária aos 9 meses	Pacientes randomizados com seguimento angiográfico (n = 48)		Valor de p
	Stent único (n = 23)	Stent duplo (n = 25)	
VASO PRINCIPAL			
Análise intra-segmento* (seg. 13)	1 (4,4%)	2 (8%)	0,60
Análise intra-stent (seg. 12)	0 (0%)	0 (0%)	-
Borda proximal (seg. 1)	1 (4,4%)	2 (8%)	0,60
Borda distal (seg. 4)	0 (0%)	0 (0%)	-
RAMO LATERAL			
Análise intra-segmento* (seg. 11)	5 (21,7%)	1 (4%)	0,06
Análise intra-stent (seg. 5)	0 (0%)	1 (4%)	0,23
Borda distal (seg. 6)	0 (0%)	0 (0%)	-

*A análise intra-segmento envolve a análise intra-stent e a(s) análise(s) da(s) borda(s).

A localização da reestenose dentro dos segmentos da lesão de bifurcação é mostrada na fig. 39.

Figura 39. Localização da reestenose de acordo com o gupo alocado (ITT).

No grupo stent único, um paciente desenvolveu reestenose na borda proximal do stent e no óstio do RL, os outros casos envolveram apenas o óstio do RL tratado com balão apenas. No grupo stent duplo, o único caso de reestenose do RL ocorreu em lesão tratada com a técnica de V. Do total de nove reestenoses, sete eram focais (< 10 mm), uma era difusa (≥ 10 mm) e uma era oclusiva. Em relação a localização da reestenose, cerca de 66,7% foram encontradas no óstio do RL, como exemplificado pela figura. Adicionalmente, as lesões reestenóticas foram descritas de acordo com a sua morfologia pela classificação de *Mehran* (tabela 18).

Tabela 18. Tipos de reestenose.

Pacientes randomizados com reestenose aos 9 meses (n = 9)		
Número de reestenoses	Stent único (n = 6)	Stent duplo (n = 3)
Classificação de <i>Mehran</i>		
Tipo I		
A	0	0
B	3*	2
C	0	1
D	1*	0
Tipo II	0	0
Tipo III	1*	0
Tipo IV	1*	0

*Incluiu segmento do óstio do RL.

4.2.5 Análise de ultrassom intracoronário (ITT)

A análise de ultrassom pré-procedimento no VP foi realizada em 77,8% (21/27) no grupo stent único vs. 63% (17/27) no grupo stent duplo (tabela). De maneira geral, o AML foi encontrada em localização proximal ao ponto “zero” em 47,6% no grupo stent único vs. 41,2% no grupo stent duplo ($p = 0,69$). A análise de ultrassom pré-procedimento foi realizada no RL em 81,5% (22/27) no grupo stent único vs. 70,4% (19/27) no grupo stent duplo. A tabela 19 mostra os achados morfológicos pelo ultrassom.

Tabela 19. Análise ultrassonográfica morfológica pré-procedimento (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados		Valor de p
	Stent único	Stent duplo	
VASO PRINCIPAL	(n = 21)	(n = 17)	
Tipo de placa			
Lipídica	4 (19,1%)	2 (11,8%)	0,54
Fibrótica	2 (9,5%)	3 (17,7%)	0,46
Calcificada	2 (9,5%)	0 (0%)	0,12
Mista	13 (61,9%)	12 (70,6%)	0,58
Fibrolipídica	1 (4,7%)	2 (11,8%)	0,43
Fibrocalcificada	12 (57,1%)	10 (58,8%)	0,92
Arco de cálcio			
<90°	4 (19,1%)	6 (35,3%)	0,26
90 - 180°	7 (33,3%)	2 (11,8%)	0,12
> 180°	3 (14,3%)	2 (11,8%)	0,46
Excentricidade	11 (52,4%)	10 (58,8%)	0,12
Núcleo lipídico	7 (33,3%)	6 (35,3%)	0,90
Placa rota	1 (4,7%)	2 (11,8%)	0,43
RAMO LATERAL	(n = 22)	(n = 19)	
Tipo de placa			
Lipídica	6 (27,3%)	4 (21,1%)	0,64
Fibrótica	0 (0%)	0 (0%)	-
Calcificada	4 (18,2%)	1 (5,3%)	0,26
Mista	12 (54,6%)	14 (73,7%)	0,21
Fibrolipídica	1 (4,6%)	3 (15,8%)	0,23
Fibrocalcificada	11 (50%)	11 (57,9%)	0,61
Arco de cálcio			
<90°	12 (54,6%)	5 (26,3%)	0,07
90 - 180°	2 (9,1%)	6 (31,6%)	0,07
> 180°	1 (4,6%)	1 (5,3%)	0,92
Excentricidade	14 (6,4%)	15 (79,0%)	0,28
Núcleo lipídico	4 (18,2%)	3 (15,8%)	0,84
Placa rota	2 (9,1%)	3 (15,8%)	0,51

Na análise quantitativa, tanto o VP quanto o RL apresentaram similaridade comparando o grupo stent único vs. stent duplo. A tabela 20 mostra os resultados no VP.

Tabela 20. Análise ultrassonográfica quantitativa do VP no pré-procedimento (ITT).

VASO PRINCIPAL	Pacientes randomizados (n = 38)		Valor de p
Variáveis	Stent único (n = 21)	Stent duplo (n = 17)	
Referência proximal			
AMEE (mm ²)	16,58 (5,10)	17,40 (4,35)	0,60
AML (mm ²)	10,59 (2,67)	10,91 (3,12)	0,74
Referência distal			
AMEE (mm ²)	9,95 (3,15)	11,02 (4,95)	0,45
AML (mm ²)	6,70 (2,10)	6,78 (3,55)	0,94
Local da AML			
AMEE (mm ²)	11,11 (3,87)	11,09 (4,63)	0,99
AML (mm ²)	2,18 (0,72)	2,32 (0,72)	0,56
DML (mm)	1,51 (0,26)	1,63 (0,25)	0,16
AP (%)	78,5 (10,9)	75,7 (12,0)	0,46
IR	0,93 (0,35)	0,86 (0,20)	0,45
Distância do ponto “zero”	-0,50 (3,73)	0,09 (4,19)	0,66
Volume da <i>carina</i> (mm ³)			
Vaso	78,74 (23,25)	81,6 (26,0)	0,73
Placa + íntima	48,93 (21,89)	50,00 (17,67)	0,87
Lúmen	29,81 (12,17)	31,58 (18,29)	0,74
Volume do óstio 5 mm distal (mm ³)			
Vaso	58,61 (22,22)	53,46 (18,01)	0,44
Placa + íntima	34,37 (18,81)	34,13 (16,45)	0,97
Lúmen	24,25 (10,36)	19,33 (6,62)	0,09

AMEE = área da membrana elástica externa; AML = área mínima do lúmen; AP = acúmulo de placa; DML = diâmetro mínimo do lúmen; IR = índice de remodelamento.

A tabela 21 mostra os resultados da análise ultrassonográfica quantitativa pré-procedimento no RL.

Tabela 21. Análise ultrassonográfica quantitativa do RL no pré-procedimento (ITT).

RAMO LATERAL	Pacientes randomizados (n = 41)		Valor de p
Variáveis	Stent único (n = 22)	Stent duplo (n = 19)	
Referência distal			
AMEE (mm ²)	8,77 (3,21)	8,48 (2,97)	0,77
AML (mm ²)	6,32 (1,79)	6,00 (1,67)	0,56
Local da AML			
AMEE (mm ²)	6,74 (2,27)	6,66 (1,69)	0,90
AML (mm ²)	2,00 (0,78)	1,87 (0,49)	0,52
DML (mm)	1,45 (0,24)	1,41 (0,16)	0,53
AP (%)	68,6 (12,3)	71,8 (8,68)	0,34
IR	0,83 (0,28)	0,82 (0,24)	0,90
Distância do óstio (mm)	0,23 (0,57)	0,96 (1,79)	0,10
Volume do óstio 5 mm (mm ³)			
Vaso	40,70 (11,82)	36,85 (12,66)	0,32
Placa + íntima	22,80 (8,17)	23,48 (10,78)	0,82
Lúmen	17,90 (6,93)	13,37 (3,76)	0,01

AMEE = área da membrana elástica externa; AML = área mínima do lúmen; AP = acúmulo de placa; DML = diâmetro mínimo do lúmen; IR = índice de remodelamento.

No pós-procedimento, a análise de ultrassom foi realizada no VP em 85,2% (23/27) vs. 81,5% (22/27) e no RL em 96,3% (26/27) (uma lesão apresentou oclusão do RL durante o procedimento índice) vs. 100% (27/27), para os grupos stent único vs. stent duplo, respectivamente. O desfecho primário de área mínima do lúmen no óstio do RL ao final do procedimento demonstrou superioridade do grupo stent duplo sobre o grupo stent único. A tabela 22 apresenta as análises quantitativas pós-procedimento do VP e do RL.

Tabela 22. Análise ultrassonográfica quantitativa no pós-procedimento (ITT).

Variáveis	Pacientes randomizados		Valor de p
	Stent único	Stent duplo	
VASO PRINCIPAL	(n = 23)	(n = 22)	
Referência proximal			
AMEE (mm ²)	17,02 (4,04)	17,02 (4,84)	1,0
AML (mm ²)	10,12 (2,78)	9,75 (3,48)	0,70
Referência distal			
AMEE (mm ²)	9,62 (3,40)	9,69 (3,47)	0,95
AML (mm ²)	6,62 (2,52)	6,70 (2,55)	0,92
AMS (mm ²)			
Stent proximal	8,14 (1,63)	8,21 (2,37)	0,91
<i>Carina</i>	8,97 (2,09)	8,96 (2,29)	0,99
Óstio 5 mm distal	7,40 (2,02)	6,99 (2,21)	0,48
Stent distal	6,27 (1,89)	6,58 (2,03)	0,57
Volume do stent (mm ³)			
<i>Carina</i>	46,88 (9,17)	42,01 (12,52)	0,15
Óstio 5 mm distal	38,47 (10,80)	38,33 (10,31)	0,95
RAMO LATERAL	(n = 26)	(n = 27)	
Referência distal			
AMEE (mm ²)	8,45 (2,81)	7,19 (3,00)	0,16
AML (mm ²)	6,17 (1,84)	5,25 (1,74)	0,07
AML/AMS (mm ²)			
Óstio 5 mm	3,37 (1,62)	5,50 (1,41)	<0,001
Stent distal	4,49 (1,09)	5,23 (1,28)	0,03
Volume do óstio 5 mm (mm ³)			
Lúmen	23,54 (8,45)	30,41 (7,20)	0,003
Stent	29,58 (3,71)*	30,41 (7,20)	0,60
Placa + íntima	20,00 (9,09)	-	-
Vaso	42,01 (13,75)	-	-

* Lesões no grupo stent único que receberam stent no RL após cruzamento (n =5). AMEE = área da membrana elástica externa; AML = área mínima do lúmen; AMS = área mínima do stent.

A fig. 40 ilustra o desfecho primário de área mínima do lúmen, conforme medida nos 5 mm do óstio do RL pelo ultrassom, o qual se mostrou significativamente maior no grupo stent duplo vs. grupo stent único.

Figura. Desfecho primário. Área mínima do lúmen nos 5 mm do óstio do RL, conforme avaliação pelo ultrassom intracoronário. Resultados nos pacientes randomizados por ITT. Dados são apresentados como média e desvio padrão (DP).

Dos pacientes submetidos ao reestudo angiográfico de 9 meses (48/54 ou 88,9%), a análise de ultrassom foi realizada no VP em 81,3% e em 85,4% no RL. Os achados ultrassonográficos tardios no VP são mostrados na tabela 23. Na análise qualitativa, um caso de aposição incompleta persistente na borda proximal do stent foram reportados em ambos os grupos.

Tabela 23. Análise ultrassonográfica quantitativa do VP aos 9 meses (ITT).

VASO PRINCIPAL	Pacientes randomizados		Valor de p
Variáveis	Stent único (n = 19)	Stent duplo (n = 20)	
Referência proximal			
AMEE (mm ²)	15,14 (4,0)	17,16 (3,84)	0,12
AML (mm ²)	9,10 (3,91)	10,19 (3,53)	0,37
Referência distal			
AMEE (mm ²)	9,06 (3,49)	10,01 (3,29)	0,39
AML (mm ²)	6,48 (2,56)	6,55 (2,10)	0,92
AML (mm ²)			
Stent proximal	8,20 (2,50)	6,73 (2,17)	0,06
<i>Carina</i>	8,41 (2,53)	7,86 (2,40)	0,50
Óstio 5 mm distal	7,15 (2,36)	6,30 (2,48)	0,28
Stent distal	6,00 (2,39)	6,36 (2,14)	0,62
Volume da <i>carina</i> (mm ³)			
Lúmen	45,13 (10,73)	38,38 (14,84)	0,15
Stent	47,53 (10,59)	42,05 (13,94)	0,17
HNI	2,40 (2,93)	3,67 (6,49)	0,44
Volume do óstio 5 mm distal (mm ³)			
Lúmen	37,16 (13,12)	37,00 (12,50)	0,97
Stent	39,40 (13,01)	41,01 (12,11)	0,69
HNI	2,24 (2,15)	4,02 (4,95)	0,16
% de obstrução do volume do lúmen (%)			
<i>Carina</i>	5,8 (7,5)	13,9 (20,0)	0,11
Óstio 5 mm distal	7,3 (8,7)	12,7 (16,0)	0,20

A tabela 24 mostra os resultados ultrassonográficos tardios no RL. No grupo stent duplo, o percentual de obstrução do volume do lúmen foi significativamente maior no óstio do RL comparado aos segmentos do óstio distal do VP e da *carina* (19,4% vs. 12,7% vs. 13,9%, p ANOVA < 0,001).

Tabela 24. Análise ultrassonográfica quantitativa do RL aos 9 meses (ITT).

RAMO LATERAL	Pacientes randomizados		Valor de p
Variáveis	Stent único (n = 19)	Stent duplo (n = 22)	
Referência distal			
AMEE (mm ²)	8,37 (3,12)	7,48 (2,50)	0,33
AML (mm ²)	6,11 (2,06)	5,20 (1,65)	0,13
AML (mm ²)			
Óstio 5 mm	3,28 (1,46)	4,49 (1,26)	0,008
Stent distal	4,06 (1,07)	4,14 (0,97)	0,81
Volume do óstio 5 mm (mm ³)			
Lúmen	22,46 (7,73)*	25,31 (6,08)	0,20
Stent	30,93 (5,23) [†]	31,25 (6,25)	0,86
HNI	6,00 (2,30)	-	-
Placa + íntima	19,08 (7,68)	-	-
Vaso	40,48 (10,29)	-	-
% de obstrução do volume do lúmen (%)			
Óstio 5 mm	17,10 (4,51) [†]	19,4 (6,87)	0,22

*Lesões do grupo stent único que não receberam stent no RL. [†]Lesões no grupo stent único que receberam stent no RL após cruzamento. AMEE = área da membrana elástica externa; AML = área mínima do lúmen; AMS = área mínima do stent.

4.2.6 Preditores de falência da estratégia provisional

Na análise univariada de preditores de falência da estratégia provisional, as seguintes variáveis foram identificadas a partir da análise ultrassonográfica pré-procedimento: excêntrica da lesão no RL (p = 0,02), área mínima do lúmen no óstio do RL (p = 0,08) e diâmetro mínimo do lúmen no RL (p = 0,06); pela análise de ACQ, as variáveis foram: extensão da lesão no RL (p = 0,09), diâmetro mínimo do lúmen no RL (p = 0,08) e percentual de estenose no RL (p = 0,07). No modelo multivariado, apenas a excêntrica da lesão no RL mostrou-se um preditor significativo (p = 0,02).

4.2.7 Resultados clínicos (ITT)

No grupo stent único, observou-se uma morte cardíaca, a qual ocorreu dentro dos primeiros 30 dias após a alta hospitalar. Apesar de devidamente orientado, esse paciente interrompeu o uso da medicação antiplaquetária dupla sem motivo conhecido, ao redor do décimo quinto dia após a alta hospitalar, tendo evoluído dois dias após a interrupção com quadro clínico de morte súbita subsequente a episódio de dor torácica aguda. Consequentemente, esse evento foi adjudicado como morte cardíaca e também como trombose de stent provável pelos critérios do ARC. No grupo stent duplo, não houve casos eventos adversos até os 30 dias de evolução.

O seguimento clínico até 12 meses foi realizado em 100% dos pacientes (tabela 25). Após a alta hospitalar, a incidência de eventos cardíacos adversos maiores por paciente foi de 7,4% (2/27) no grupo stent único vs. 11,1% (3/27) no grupo stent duplo ($p = 0,64$) (tabela). Não ocorreram eventos fatais entre 30 dias e 12 meses em ambos os grupos. Com relação a nova revascularização, apenas um paciente no grupo stent único foi submetido a RLA por ICP para tratar duas lesões reestenóticas localizadas na bifurcação-alvo, incluindo a borda proximal do stent e o óstio do RL. No grupo stent duplo, três pacientes foram submetidos a RLA. Em dois casos, uma nova ICP foi realizada para tratar uma lesão significativa na borda proximal do stent, sendo que em um dos casos, o paciente evoluiu com infarto do miocárdio periprocedimento (sem onda Q). No terceiro caso,

o paciente foi submetido a RLA por cirurgia de revascularização do miocárdio, uma vez que apresentava reestenose do óstio do RL e progressão de doença no vaso-alvo e em vaso não-alvo. De maneira geral, a média de tempo para a realização da RLA a partir do procedimento índice foi de 265,5 (27,2) dias.

Tabela 25. Eventos clínicos adversos até 12 meses. Eventos cumulativos após a alta hospitalar nos pacientes randomizados (ITT).

Eventos adversos até 12 meses	Pacientes randomizados (n = 54)		Valor de p
	Stent único (n = 27)	Stent duplo (n = 27)	
Eventos cardíacos adversos maiores*	2 (7,4%) [†]	3 (11,1%) [†]	0,61
Morte	1 (3,7%)	0 (0%)	0,22
Cardíaca	1 (3,7%)	0 (0%)	0,22
Não-cardíaca	0 (0%)	0 (0%)	-
Infarto do miocárdio	0 (0%)	1 (3,7%)	0,22
Com onda Q	0 (0%)	0 (0%)	-
Sem onda Q	0 (0%)	1 (3,7%)	0,22
RLA [‡]	1 (3,7%)	3 (11,1%)	0,29
ICP	1 (3,7%)	2 (7,4%)	0,35
CRM	0 (0%)	1 (3,7%)	0,22
Revascularização do vaso-alvo [‡]	1 (3,7%)	3 (11,1%)	0,31
ICP	1 (3,7%)	2 (7,4%)	0,35
CRM	0 (0%)	1 (3,7%)	0,22
Revascularização de vaso não-alvo	1 (3,7%)	0 (0%)	0,31
Trombose de stent (definitiva/provável)	1 (3,7%)	0 (0%)	0,22
Acidente vascular encefálico	1 (3,7%)	0 (0%)	0,22
Isquêmico	0 (0%)	0 (0%)	-
Hemorragico	1 (3,7%)	0 (0%)	0,22
Sangramento maior (critério TIMI)	1 (3,7%)	0 (0%)	0,22

Todos os casos de RLA foram guiados por isquemia, uma vez que, os pacientes submetidos a uma nova revascularização apresentavam-se sintomáticos ou com reestenose > 70% pela ACQ. A tabela 26 descreve a apresentação clínica e tratamento dos pacientes com reestenose angiográfica.

Tabela 26. Casos de reestenose. Descrição da apresentação clínica, sintomas e tratamento dos pacientes com reestenose angiográfica.

Pac.	Randomização (por ITT)	Vaso- alvo	Técnica	Reestenose	Tipo de reestenose	Sintomas	Prova funcional	Tratamento	Tempo para RLA
1	Stent único	DA/Dg.	Provisional	Óstio RL	Difusa	Assintomática	NR	Clínico	-
2	Stent único	Cx/OM	Provisional	BP e óstio RL	Focal	Angina instável	NR	ICP	300 dias
3	Stent único	DA/Dg.	Provisional	Óstio RL	Focal	AE classe II [*]	NR	Clínico	-
4	Stent único	DA/Dg.	Provisional	Óstio RL	Focal	Assintomático	Positiva	Clínico	-
5	Stent único	DA/Dg.	Provisional	Óstio RL	Oclusiva	ICC classe II [†]	NR	Clínico	-
6	Stent duplo	DA/Dg.	TAP	BP	Focal	Assintomático	NR	ICP	241 dias
7	Stent duplo	DA/Dg.	TAP	BP	Focal	AE classe I [*]	NR	ICP	274 dias
8	Stent duplo	DA/Dg.	V	Óstio RL	focal	AE classe III [*]	NR	CRM [‡]	248 dias

^{*}Pela classificação da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS). [†]Pela classificação da *New York Heart Association* (NYHA). [‡]Paciente com progressão de doença no vaso-alvo e também em vaso não-alvo. AE = angina estável; BP = borda proximal; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; Cx = circunflexa; DA = descendente anterior; Dg. = diagonal; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; NR = não realizada; OM = obtuso marginal; RL = ramo lateral.

4.3 Resultados nos pacientes randomizados por tratamento recebido

Considerando-se os pacientes randomizados pelo tratamento recebido, não foram evidenciadas diferenças significativas nas características clínicas basais e nos dados angiográficos e ultrassonográficos pré-procedimento nos grupos stent único (n = 22) vs. stent duplo (n = 32). Ao final do procedimento, a área mínima do lúmen no óstio do RL era significativamente maior no grupo stent duplo vs. stent único (fig. 41). Correspondentemente, o diâmetro mínimo do lúmen e o percentual de estenose no óstio do RL ao final do procedimento, conforme analisado pela ACQ também mostraram-se superiores no grupo stent duplo vs. grupo stent único.

Figura 41. AML no óstio do RL nos pacientes randomizados por tratamento recebido. Dados ao final do procedimento são apresentados como média e desvio padrão (DP).

No grupo de pacientes tratados com stent duplo, 6 de 32 (18,8%) realizaram uma nova pós-dilatação do RL após *kissing-balloon* para otimizar

o expansão do stent. Nesses casos, os valores médios da área mínima do stent antes e depois dessa pós-dilatação adicional foram: 4,73 mm² vs. 5,55 mm². Ao final do procedimento, a média da expansão do stent no RL foi 96,4 (27,4) %.

Adicionalmente, a comparação dos ângulos da bifurcação no pré-procedimento vs. pós-procedimento, revelou alteração significativa do ângulo distal com a estratégia de dois stents. Dessa forma, o valor médio do ângulo distal foi reduzido de maneira significativa (67,4° vs. 60,3°, p = 0,03); com relação ao ângulo proximal, observou-se uma tendência ao aumento entre o pré-procedimento vs. pós-procedimento (154,3° vs. 150,9°, p = 0,05). Já as lesões tratadas com stent único não apresentaram diferença significativa nos ângulos distal (60,6° vs. 58,8°) e proximal (139,7° vs. 138,7°) comparando as análises pré-procedimento vs. pós-procedimento (fig.42).

Figura 42. Gráfico tipo *box plot* comparando os ângulos proximal e distal da bifurcação no pré-procedimento vs. pós-procedimento de acordo com o tratamento recebido.

No seguimento angiográfico de 9 meses, a taxa de reestenose binária no RL foi significativamente maior no grupo tratado com stent único versus stent duplo (fig.43).

Figura 43. Taxas de reestenose de acordo com o tratamento recebido.

4.3.1 Preditores de reestenose binária angiográfica

Quando comparados aos ramos laterais sem reestenose no reestudo angiográfico de 9 meses, os ramos laterais com reestenose binária apresentavam lesões mais longas [17,86 (11,84) mm vs. 8,90 (3,48) mm, $p = 0,12$] e vasos de menor calibre [2,29 (0,36) mm vs. 2,10 (0,38) mm, $p = 0,03$] na avaliação pela ACQ pré-procedimento. Na avaliação ultrassonográfica pós-procedimento, as médias e o desvio padrão (DP) da

área mínima do lúmen no óstio do RL eram 3,23 (1,31) mm nos ramos que evoluíram com reestenose vs. 4,58 (1,86) mm nos ramos que não apresentaram reestenose no seguimento tardio ($p = 0,03$). No modelo multivariado, os preditores independentes significantes de reestenose binária no RL foram: tratamento com stent duplo, diâmetro de referência distal do RL, diâmetro mínimo do lúmen, percentual de estenose e ganho imediato no óstio do RL ao final do procedimento, de acordo com a análise de ACQ (tabela 27).

Tabela 27. Preditores independentes de reestenose binária angiográfica no RL no seguimento de 9 meses.

Variável	Odds ratio	Intervalo de confiança de 95%		Valor de p
Tratamento com stent duplo	0,01	0,00	0,40	0,02
DML pós-procedimento no óstio 5 mm do RL, pela ACQ	2,99*	1,09	8,25	0,03
Percentual de estenose pós-procedimento no óstio 5 mm do RL, pela ACQ	1,21*	1,21	1,41	0,02
Ganho imediato no óstio 5 mm do RL, pela ACQ	0,01	0,00	2,27	0,09
Diâmetro de referência distal do RL, pela ACQ	0,001	0,00	0,452	0,03

*Para cada aumento de unidade. ACQ = ACQ; DML = diâmetro mínimo do lúmen; RL = ramo lateral.

Quando forçado no modelo multivariado, a área mínima do lúmen no óstio 5 mm do RL ao final do procedimento não apresentou impacto significativo na ocorrência de reestenose aos 9 meses ($p = 0,08$).

4.4 Resultados no grupo registro

O grupo registro incluiu 8 pacientes, os quais não foram randomizados devido a: a. insucesso da pré-dilatação do RL (n = 5), b. ausência de doença aterosclerótica no RL no estudo ultrassonográfico pré-procedimento (n = 2), e c. por incapacidade técnica de acesso ao RL com corda-guia (n = 1). No geral, a média das idades era 61,75 (11,59) anos, 12,5% tinham diabetes, 37,5% infarto do miocárdio prévio, e 12,5% insuficiência renal. Dos 5 pacientes com insucesso da pré-dilatação do RL, quatro foram tratados com estratégia de dois stents (TAP 2; crush 2), sendo que a área mínima do lúmen/stent no óstio do RL ao final do procedimento foi semelhante a encontrada nos pacientes randomizados e tratados com stent duplo: 4,98 (1,11) vs. 5,47 (1,32), $p = 0,47$. O outro paciente com insucesso da pré-dilatação do RL apresentava calcificação importante da lesão, a qual mostrou-se não-responsiva a sucessivas tentativas de dilatação com cateter balão. O sucesso do procedimento no grupo registro foi 75% (6/8), uma vez que, um paciente evoluiu com oclusão do RL e infarto periprocedimento e o outro obteve resultado angiográfico subótimo no RL. No reestudo angiográfico, realizado em 100% dos casos, um paciente (12,5%) apresentou reestenose multifocal envolvendo a borda proximal do stent e o óstio do RL; no entanto, ele foi mantido em tratamento clínico uma vez que apresentou prova funcional não-invasiva negativa para isquemia.

4.4.1 Preditores de insucesso da pré-dilatação do ramo lateral

Na análise multivariada, o único preditor de insucesso da pré-dilatação do RL foi o percentual de estenose no óstio do RL pela análise de ACQ (odds ratio 1,15 para cada unidade percentual, intervalo de confiança 95%: 1,01 - 1,30, $p = 0,04$). Pela análise da curva ROC (*Receiver Operator Curve*) (fig.44), um valor de corte de percentual de estenose no RL de 87,6% (acurácia de 86,5%) foi identificado como preditor de insucesso de pré-dilatação do RL de acordo com a abordagem técnica proposta.

Figura 44. Curva ROC avaliando o valor ótimo de percentual de estenose do RL no pré-procedimento.

4.5 Achados ultrassonográficos na população total do estudo

4.5.1 Pré-procedimento

A distribuição da placa aterosclerótica no RL foi avaliada através da análise da localização da espessura maior da placa em relação a adjacência do VP, conforme analisado pelo ultrassom milímetro a milímetro no óstio do RL. No geral, a placa distribuiu-se no lado contralateral à origem do RL, como evidenciado na fig. 45. Tais achados foram semelhantes aos resultados do VP, tanto na análise da *carina* quanto do óstio distal.

Figura 45. Distribuição da placa no óstio do RL a cada milímetro do óstio. Nota-se que a espessura maior da placa se localizou nos quadrantes Q2 e Q3 de maneira predominante em todos os segmentos analisados.

4.5.2 Análise seriada

Na comparação seriada do volume da placa + íntima no óstio do RL tratado sem stent, observou-se uma correlação significativa apenas entre o pré-procedimento e o pós-procedimento ($r = 0,83$, $p < 0,001$), uma vez que, as correlações entre o pré-procedimento e seguimento tardio e pós-procedimento e seguimento tardio não foram significantes. Já os volumes do stent mensurados no óstio do RL ao final do procedimento e no seguimento tardio apresentaram uma correlação bastante significativa ($r = 0,947$, $p < 0,001$). A variação do volume do lúmen é mostrada na fig. 46.

Figura 46. Gráfico mostrando a variação do volume do lúmen (RL sem stent) e stent (RL com stent) no pré-procedimento, pós-procedimento e seguimento tardio.

A análise seriada de ultrassom no óstio do RL mostrou uma correlação significativa entre a área mínima do lúmen no pós-procedimento

e no seguimento de 9 meses, tanto nas lesões tratadas com stent único como nas lesões tratadas com stent duplo. Para determinar um valor de corte para a área mínima do lúmen ao final do procedimento para prever área mínima do lúmen no óstio do RL no seguimento de 9 meses $\geq 4,0$ mm², utilizou-se a curva ROC (fig. 47), que identificou valor de 4,35 mm² para o ramo lateral tratado sem stent e um valor de 4,88 mm² para o ramo lateral tratado com stent (tabela 28).

Figura 47. Curvas ROC avaliando a área mínima do lúmen no óstio do RL ótima ao final do procedimento.

Tabela 28. Área mínima do lúmen preditora. Valores de corte ótimos de área mínima do lúmen ao final do procedimento para prever uma área mínima de lúmen $\geq 4,0$ mm² no seguimento tardio.

Tratamento no RL	Valor de corte ótimo	VPP	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia	Valor de p
Sem stent (n = 17)	4,35 mm ²	100%	100%	100%	100%	0,004
Com stent (n = 22)	4,88 mm ²	93,8%	100%	88,9%	91,9%	0,001

*Número de pacientes com análise de ultrassom no RL seriada no pós-procedimento e no seguimento de 9 meses.

5.1 Considerações preliminares

Na análise atual, a área mínima do lúmen no óstio do RL ao final do procedimento, conforme analisada pelo ultrassom, foi significativamente maior no grupo stent duplo vs. stent único, tanto nas análise por ITT (5,50 mm² vs. 3,37 mm², $p < 0,001$), como na análise por tratamento recebido (5,41 mm² vs. 2,78 mm², $p < 0,001$), as quais incluíram apenas os pacientes randomizados no estudo ($n = 54$). Considerando-se a abordagem técnica, os casos tratados com stent duplo utilizaram cateteres-balão para pós-dilatação no RL de maior tamanho e insuflados a pressões mais elevadas que os utilizados nas lesões tratadas com stent único. Digno de nota é o fato de que a reestenose binária angiográfica no RL ao 9 meses foi significativamente maior nos casos tratados com stent único vs. stent duplo, sendo que a área mínima do lúmen no óstio do RL ao final do procedimento foi preditora desse evento ($p = 0,03$).

Secundariamente, a falência do RL durante a abordagem percutânea proposta foi evidenciada em dois momentos distintos: na pré-dilatação do RL, onde 8,5% dos pacientes (5/59) não alcançaram sucesso; e durante o procedimento percutâneo com abordagem técnica provisional (grupo randomizado para stent único), onde 22,2% dos pacientes (6/27) necessitaram implantar um stent adicional no RL devido a resultado angiográfico subótimo. No entanto, o implante de stent adicional no RL foi alcançado em 5 dos 6 casos; logo, a taxa de cruzamento de stent único para estratégia com dois stents foi de 18,5% (5 / 27). Considerando-se toda

a população do estudo (n = 62), a falência imediata do ramo lateral ocorreu 17,7% dos casos (n = 11).

5.2 Considerações técnicas

5.2.1 Pré-dilatação do ramo lateral

Na análise atual, foi proposta uma abordagem técnica com pré-dilatação do RL previamente ao implante de stent(s) na lesão de bifurcação. No entanto, a realização de tal procedimento de maneira sistemática tem sido objeto de controvérsia, uma vez que, o alargamento do lúmen na localização do óstio do RL pode criar dissecções as quais podem vir a dificultar ou mesmo impedir o acesso ao RL através das estruturas do stent no caso de tratamento com a técnica provisional.¹⁸ Outra questão levantada tem sido a possibilidade da pré-dilatação do RL favorecer o recruzamento da corda-guia no RL através de estruturas proximais, o que poderia também comprometer, pelo menos em tese, a conformação das estruturas do stent no VP em relação a origem do RL.¹⁰⁴ Por outro lado, a pré-dilatação do RL tem sido indicada em casos quando o acesso ao RL é difícil ou quando a estenose é grave e calcificada.^{18, 104} Nessas situações, tal procedimento pode facilitar o acesso ao RL, além de proporcionar aumento do lúmen vascular.

Em nosso estudo, foram incluídas apenas lesões de bifurcação coronária com comprometimento significativo do RL, com lesões

extendendo-se além do óstio. Pela análise angiográfica pré-procedimento no RL, os valores medianos da extensão da lesão e do grau de obstrução nos pacientes incluídos nos braços randomizados do estudo eram de aproximadamente 8 mm e 75%, respectivamente. Adicionalmente, em torno de 44% das lesões apresentavam calcificação de grau moderado a importante no RL. Estudos prévios demonstram que o risco de oclusão do RL é proporcional ao grau de estenose presente. Uma análise de Chaudhry et al.¹⁰⁵ (2007) demonstrou que para cada incremento de dez pontos percentuais no grau de estenose, o risco de comprometimento do RL aumentava em cerca de 23% durante abordagem percutânea com stent único. Nesse estudo, a presença de calcificação também esteve associada ao comprometimento do RL ($p = 0,06$). Digno de nota é o fato de que o comprometimento do RL esteve associado a ocorrência de infarto do miocárdio periprocedimento.

Dessa forma, a utilização de uma abordagem técnica com pré-dilatação sistemática do RL em nosso estudo justifica-se pelo grau de complexidade das lesões incluídas. Além disso, o insucesso da pré-dilatação do RL nessa situação poderia identificar de maneira precoce as morfologias impróprias para a abordagem com estratégia provisional, uma vez que o cruzamento para estratégia com dois stents pode ser laborioso e sem garantias de sucesso, especialmente na vigência de comprometimento do RL.¹⁰⁶ Nesses casos, pode-se optar por técnicas que permitam o implante primário de stent no RL, como *crush* ou *culotte*.¹⁹ Na análise atual, o insucesso da pré-dilatação do RL ocorreu em 8,5% dos casos, e o único

preditor independente identificado na análise multivariada foi o grau de estenose do RL. Especificamente, um grau de estenose de 87,6% foi identificado como o valor de corte preditor de resposta desfavorável do RL à pré-dilatação.

5.2.1.1 Acesso ao ramo lateral

A dificuldade ou impossibilidade de acesso (ou recruzamento) ao RL permanece como um fator limitante para a ICP em lesões de bifurcação coronária. Estudos prévios identificaram vários preditores de dificuldade de acesso ao RL, os quais incluem: calcificação significativa envolvendo o segmento proximal do VP ou o RL, estenose grave com acúmulo de placa volumoso no segmento proximal do VP, tortuosidade excessiva no segmento proximal da lesão de bifurcação, ângulo distal $> 90^\circ$, e fluxo comprometido no RL (fig. 48).^{106, 107}

Figura 48. Características preditoras de dificuldade de acesso ao RL. A – Segmento proximal da bifurcação com estenose grave, calcificação e grande acúmulo de placa. B – Tortuosidade proximal excessiva. C – RL lateral com estenose ostial grave. D – Lesão de bifurcação com ângulo distal $> 90^\circ$. RL = ramo lateral.

Notavelmente, o uso de apenas uma corda-guia no início do procedimento de ICP em bifurcação foi reportado como um preditor de falência do tratamento no RL e nova intervenção aos seis meses de seguimento no estudo multicêntrico TULIPE.¹⁰⁸ De maneira geral, a presença de duas cordas-guias no início do procedimento é recomendável, pois oferece inúmeras vantagens incluindo aumento da patência do RL durante o procedimento.¹⁸ A corda-guia ainda pode servir como um marcador da origem do RL no caso de oclusão do mesmo. No entanto, um paciente em nossa série alocado no grupo randomizado stent único apresentou oclusão do RL após implante de stent no VP (estratégia provisional), não sendo possível reaccessá-lo a despeito da utilização de

terceira corda-guia e otimização da expansão proximal do stent no VP pela técnica de POT.

5.2.2 Técnicas de stent duplo

Na análise atual, objetivou-se comparar o impacto da presença ou não de stent no RL, independentemente da técnica de stent duplo utilizada. Nos pacientes alocados para tratamento com stent único, a estratégia T provisional foi utilizada. Já nos casos alocados para tratamento com stent duplo, qualquer estratégia de tratamento com dois stent era permitida. Considerando-se as técnicas de stent duplo, poucos estudos comparativos até o presente avaliaram a superioridade de uma técnica versus a outra. Além disso, essas análises não englobam as inúmeras técnicas utilizadas na prática clínica atual. O estudo NORDIC II, reportado por Erglis et al.⁵³ em 2009, comparou a técnicas de crush vs. culotte em lesões de bifurcação coronária. Nesse estudo, um total de 424 pacientes foram randomizados para tratamento com uma dessas técnicas e os resultados do seguimento clínico de 6 meses foram comparáveis entre os dois grupos, incluindo taxas de eventos cardíacos adversos maiores de 4,3% com crush vs. 3,7% com culotte, $p = 0,87$. No entanto, no reestudo angiográfico aos 6 meses, as taxas de reestenose no RL foram significativamente maiores nas lesões tratadas com crush vs. culotte (10,5% vs. 4,5%, $p = 0,046$).⁵³ Na análise atual, a maioria das lesões tratadas com stent duplo utilizou a técnica TAP ou crush. Quando comparamos as medidas de área mínima do lúmen no

óstio do RL ao final do procedimento, não foi evidenciada diferença significativa entre as técnicas [5,56 (1,33) mm² vs. 4,89 (1,49) mm², p = 0,35, respectivamente]. Nos casos tratados pela técnica V (n = 2), a média da área mínima do lúmen no óstio do RL ao final do procedimento foi 4,12 (0,88) mm², sendo que o único caso de recorrência no RL nos pacientes tratados com stent duplo foi encontrado em uma lesão tratada com a técnica V. É importante salientar que, as diferentes técnicas de stent duplo podem ter aplicação diversa nos vários tipos de lesões de bifurcação.^{12, 13} Por exemplo, a técnica V é geralmente utilizada em lesões de bifurcação verdadeiras com comprometimento dos dois ramos distais, mas sem acometimento do segmento proximal. Já as técnicas T, crush e culotte, podem ser preferidas em lesões verdadeiras com comprometimento dos três segmentos anatômicos. Outra consideração está relacionada a anatomia envolvida, uma vez que, em bifurcações coronárias com segmento proximal muito calibroso em relação aos segmentos distais, pode-se optar por técnicas como o SKS ou com três stents (SKS modificado) para se otimizar o ganho luminal.¹² Apesar da inclusão restrita de lesões de bifurcação verdadeiras, nenhuma conclusão definitiva em relação a eficácia das diferentes técnicas de stent duplo pode ser obtida baseada em nossos achados, uma vez que, a escolha foi deixada a critério dos operadores, levando-se em consideração, a experiência e preferência pessoal e a complexidade anatômica e morfológica das lesões. Dessa forma, novos estudos com número adequado de pacientes, incluindo subtipos específicos

de lesões de bifurcação coronária são necessários para comparar de maneira consistente as diferentes técnicas de tratamento com dois stents.

5.2.3 Pós-dilatação

Relatos prévios sugerem que, uma das melhores maneiras de evitar o comprometimento e oclusão do RL durante o procedimento de ICP com a estratégia provisional, é através da escolha do tamanho do stent de acordo com a referência distal do VP.¹⁸ Consequentemente, torna-se necessária a pós-dilatação do segmento proximal à carina visando otimizar a expansão e a aposição do stent nesse segmento. Uma das técnicas introduzidas recentemente (POT) sugere a realização de pós-dilatação individual previamente ao recruzamento da corda-guia no RL, uma vez que, a expansão do balão proporciona maior abertura das hastes do stent na altura da carina, facilitando dessa forma o recruzamento para o RL.¹⁰⁹ Particularmente, tal procedimento também pode ser aplicado nas estratégias com dois stents onde existe necessidade de recruzamento de corda-guia em um dos ramos distais. Neste estudo, a pós-dilatação individual do VP foi realizada em 98% dos casos, sendo que, foi possível reaccessar o RL com corda-guia em todos os casos à exceção de um. De maneira interessante, o diâmetro do cateter-balão no grupo stent único foi significativamente maior que o diâmetro do cateter-balão utilizado no grupo stent duplo ($p = 0,02$). Isso esteve provavelmente relacionado ao fato de que, nos casos tratados com dois stents, o diâmetro do cateter-balão

utilizado na pós-dilatação do RL eram significativamente maior que o diâmetro do cateter-balão do grupo stent único ($p = 0,002$); logo, tal diferença compensou o menor diâmetro do cateter-balão do VP do grupo stent duplo durante a realização de pós-dilatação com *kissing-balloon*.

A pós-dilatação final com *kissing-balloon* tem sido considerada um procedimento crítico para o sucesso das intervenções em bifurcações com técnicas de stent duplo.^{52, 63} Um estudo de Ge et al.⁵⁸, em 2005, incluindo 181 pacientes com lesão de bifurcação tratados pela a técnica de crush com SF, demonstrou que a realização de pós-dilatação com *kissing-balloon* estava associada a menores taxas de reestenose no RL e RLA. Diferentemente, a realização sistemática de *kissing-balloon* após tratamento com stent único tem sido questionada recentemente. Os autores Niemela et al.¹¹⁰, em 2011, reportaram os resultados de estudo prospectivo comparando a realização ou não de *kissing-balloon* ao final do procedimento de ICP em bifurcações pela técnica provisional. Nesse estudo, 447 pacientes foram randomizados e a realização de *kissing-balloon* não impactou de maneira significativa os desfecho clínicos ao final de 6 meses. No entanto, a realização de *kissing-balloon* esteve significativamente associada diminuição da incidência de reestenose binária no óstio do RL aos 8 meses. A realização sistemática de pós-dilatação com *kissing-balloon* em lesões tratadas com stents, mesmo naquelas tratadas com stent único, tem sido justificada pelo fato de tal procedimento adaptar o stent do vaso principal no orifício do ramo lateral, corrigir eventuais distorções das hastes

do(s) stent(s) e otimizar a expansão e aposição do stent(s) na *carina* da bifurcação.²³

Nesta análise, a pós-dilatação final com *kissing-balloon* foi realizada em 92,6% no grupo stent único versus 100% no grupo stent duplo. Um fato importante diz respeito a realização de pós-dilatação individual no RL previamente ao *kissing-balloon*. No RL tratado com stent, tal procedimento visava atingir um percentual de expansão do stent >80% em relação a referência luminal distal. De forma notável, uma pós-dilatação individual adicional do stent no RL foi necessária após o *kissing-balloon* em 18,8% dos casos devido a presença de subexpansão significativa do stent na localização ostial, conforme evidenciado pelo ultrassom, a despeito de resultado angiográfico ótimo. Nesses casos, um novo balão não-complacente e com diâmetro 0,5 mm maior que o anterior foi insuflado a elevadas pressões para otimizar a expansão do stent nessa localização. No geral, esse procedimento resultou em aumento da área do stent em torno de 15%, conforme mostrado pela análise de ultrassom seriada, resultando numa média de expansão do stent no RL > 90%. No estudo de Costa et al.³⁵ (2005), incluindo lesões tratadas com crush (sem a guia do ultrassom), a média da expansão do stent no RL ao final do procedimento foi de 79%. No estudo de Hahn et al.⁵⁶ (2009), com guia de ultrassom, a expansão do stent no RL foi 87%. No caso do RL sem stent, a pós-dilatação visava obter um resultado angiográfico satisfatório de acordo com os critérios do estudo, sendo que a razão balão-artéria era significativamente menor que o RL com stent ($p = 0,03$).

5.2.4 Angulação

De maneira geral, as bifurcações tipo Y (ângulo distal $< 70^\circ$) oferecem mais facilidade ao acesso com corda-guia.³⁷ Também, a estratégia provisional aparenta aplicar-se de maneira mais adequada em lesões com ângulo $< 60^\circ$.¹⁰⁴ Em nosso estudo, o ângulo médio da bifurcação distal no pré-procedimento era $> 60^\circ$. Em um dos casos alocado no grupo registro, não foi possível acessar o RL com corda-guia devido a gravidade da estenose no RL ($> 95\%$), calcificação significativa em ambos VP e RL e angulação desfavorável da lesão (ângulo distal $> 90^\circ$). Nesse caso, ainda optou-se por realização de pré-dilatação do VP no intuito de promover alteração na geometria da carina, e dessa forma, auxiliar o acesso ao RL. Mesmo assim, o paciente evoluiu com oclusão aguda do vaso e infarto do miocárdio periprocedimento. Várias técnicas tem sido propostas para solucionar a dificuldade de acesso (ou recruzamento) ao ramo lateral, incluindo a insuflação de cateter-balão no vaso principal concomitante ou não a tentativa de acessar o ramo com corda guia.¹⁰⁶ Mesmo assim, o risco de oclusão do ramo lateral nesse tipo de procedimento permanece relativamente elevado.

Um outro aspecto desta questão está relacionada a mudança da angulação da bifurcação após o implante de stent. As lesões tratadas com stent duplo neste estudo apresentaram alteração significativa do ângulo distal entre o pré-procedimento e o pós-procedimento. Os autores Gil et al.¹¹¹ em 2009, demonstraram a associação entre a mudança negativa do

ângulo distal da bifurcação no pós-procedimento em relação ao pré-procedimento e a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores, sendo que, um ângulo distal $< 40^\circ$ também foi identificado como preditor independente de eventos adversos. Na análise atual, a mudança do ângulo distal também foi negativa, no entanto, o valor médio ao final do procedimento foi em torno de 60° . O ângulo entre o VP e o RL pode afetar os resultados da ICP em bifurcações em vários níveis, incluindo o risco de comprometimento do RL após o implante de stent no VP; a facilidade ou dificuldade de acesso, recruzamento ou mesmo de implante de stent no RL; e a adequação da cobertura do óstio do RL e a extensão da deformação geométrica do stent no RL. De maneira geral, o ângulo distal “fechado” (agudo) entre o VP distal e o RL oferece maior risco de oclusão do RL, especialmente se o óstio do RL apresenta estenose grave. No entanto, o acesso ao RL com corda-guia é mais fácil em bifurcações com ângulo distal mais fechado. Por outro lado, o ângulo distal mais aberto (próximo de 90°) pode estar associado a menor risco de oclusão durante o procedimento, mas oferece maior dificuldade de acesso com corda-guia.

As lesões de bifurcação coronária tem sido categorizados de acordo com a mensuração do ângulo distal em tipo Y (ângulo distal $< 70^\circ$) ou tipo T (ângulo distal $> 70^\circ$). Lefèvre et al.³⁷ (2000) sugeriram que as lesões tipo Y estariam associadas a maior risco de complicações periprocedimento comparado com as lesões tipo T, incluindo deterioração do RL pelo fenômeno de “*deslocamento de placa*”. Ademais, o posicionamento adequado do stent no RL em lesões tipo Y é mais desafiador quando utiliza-

se a técnica T. Nesse caso, o pode ser necessária a protrusão do stent no RL para dentro do VP para garantir a cobertura completa do óstio do RL. Tal limitação não está presente em lesões tipo T.

O impacto do ângulo da lesão no seguimento clínico tardio foi avaliado previamente. Os autores Dzavik et al.⁶³, em 2006, demonstraram que um ângulo de bifurcação $\geq 50^\circ$ após tratamento com a técnica de crush foi um preditor independente de eventos adversos cardíacos maiores. Nesse estudo, que incluiu 133 pacientes, o valor médio do ângulo distal foi de $51,1^\circ$ e os pacientes foram divididos em 2 grupos com base no ângulo de 50° . Numa média de 386 dias de acompanhamento, a sobrevida livre de eventos cardíacos adversos maiores foi significativamente menor nos pacientes com ângulo $\geq 50^\circ$ vs. pacientes com ângulo $< 50^\circ$ (76,2% vs. 93,8%, respectivamente, $p = 0,005$), incluindo tendência não-significativa para maior taxa de RLA (12,3% vs. 3,1%, $p = 0,096$). No geral, apenas 90 dos 133 casos foram submetidos a técnica de pós-dilatação simultânea com balão duplo (*kissing-balloon*) ao final do procedimento, sendo que, ambos *kissing-balloon* e ângulo distal $\geq 50^\circ$ foram identificados como preditores independentes de eventos cardíacos adversos maiores [*Hazard ratio* (HR) 0,22, IC 95% 0,08 - 0,56, $p = 0,002$ e HR = 5,72, IC 95% 1,83 - 17,96, $p = 0,003$, respectivamente). Particularmente, foi demonstrada associação significativa entre o ângulo da bifurcação e a realização de *kissing-balloon* para a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores ($p < 0,0001$).

5.3 Achados ultrassonográficos

O impacto das dimensões lúminares ultrassonográficas no seguimento de pacientes com doença aterosclerótica coronária tem sido extensamente reportado na literatura. Os autores Abizaid et al.¹¹², em 1999, investigaram a ocorrência de eventos adversos tardios em uma coorte de 300 pacientes submetidos à análise ultrassonográfica de lesões coronárias intermediárias, as quais foram definidas pela presença de estenose angiográfica < 70%. Nesse estudo, a ICP foi deferida se a área mínima do lúmen era $\geq 4,0 \text{ mm}^2$, uma vez que, os mesmos autores já haviam reportado a validação desses parâmetros em comparação a reserva de fluxo coronário conforme avaliada pela velocimetria *Doppler*.¹¹³ No seguimento de um ano, a taxa de eventos cardíacos adversos maiores foi 8% e os preditores independentes de qualquer evento foram: área mínima do lúmen [risco relativo (RR) 0,57; IC 95% 0,40-0,82; $p=0,004$] e área de estenose (RR 1,04; IC 95% 1,00-1,08; $p=0,02$) pelo ultrassom. Já os preditores de RLA foram diabetes mellitus (RR 2,90; IC 95% 1,00-8,38; $p=0,049$), área mínima do lúmen (RR 0,52; IC 95% 0,33-0,81; $p=0,004$) e área de estenose (RR 1,04; IC 95% 0,99-1,09; $p=0,055$) pelo ultrassom.¹¹² Posteriormente, os autores Sonoda et al.²⁹ em 2004, avaliaram as medidas de área mínima do stent pós-procedimento preditoras de uma área mínima de lúmen adequada (definida como $\geq 4,0 \text{ mm}^2$) no seguimento ultrassonográfico tardio de pacientes incluídos no estudo prospectivo SIRIUS. Nessa subanálise, 72 pacientes tratados com o SF liberador de sirolimus e 50 pacientes tratados

com SNF tiveram análise seriada de ultrassom no pós-procedimento e no seguimento de 8 meses. Em ambos grupos, notou-se uma correlação positiva significativa entre a área mínima do stent no pós-procedimento e a área mínima do lúmen no seguimento tardio ($r = 0,80$, $p < 0,0001$ para SF; $r = 0,65$, $p < 0,0001$ para SNF). Os valores limiares de corte de área mínima do stent no pós-procedimento para prever a área mínima do lúmen adequada tardiamente, identificados de acordo com a sensibilidade e especificidade da curva ROC, foram $5,0 \text{ mm}^2$ para os SF e $6,5 \text{ mm}^2$ para os SNF, sendo que, os valores preditivos positivos para essas medidas de corte foram 90% e 56%, respectivamente. Para vasos com diâmetro de referência $< 2,8 \text{ mm}$ pela ACQ, esse valor foi $4,5 \text{ mm}^2$ no grupo SF. Merece destaque o fato de que, em ambas análises prévias, as lesões de bifurcação foram excluídas.

Nas análise de Costa et al.³⁵ (2005) e Hahn et al.⁵⁶ (2009), a área mínima do stent no pós-procedimento foi achado no óstio do RL em 68% e 43%, respectivamente. Logo, não chega a ser surpreendente o fato da maior parte das recorrências com stent duplo ocorrer na localização do óstio do RL, uma vez que os SF demonstraram grande eficácia na inibição da HNI, logo, a principal causa de reestenose intra-stent na era dos SF veio a ser a subexpansão do stent.⁷⁴ Os autores Hoye et al.¹⁵ reportaram, em 2006, o seguimento tardio de uma coorte de 231 pacientes com 241 lesões de bifurcação tratadas com a técnica de crush com SF de primeira geração. No reestudo angiográfico de 8 meses (realizado em 77,2% dos casos), a taxa de reestenose no RL foi 25,3% (vs. 9,1% no VP), sendo que, a grande

maioria (72,3%) eram focais (< 10 mm) e confinadas ao óstio do RL. Em outra análise reportada Moussa et al.¹⁴ (2006), um total de 120 pacientes tratados com a técnica de crush com SF eluidores de sirolimus apresentaram taxa de recorrência clínica de 11,3% aos 6 meses, a qual foi associada a reestenose focal do óstio do RL em 76,9% dos casos. É importante salientar que, a má expansão do stent no RL não era suspeitada angiograficamente nas análises de Costa et al.³⁵, Hoye et al.¹⁵ e Moussa et al.¹⁴, conforme a medida do percentual de diâmetro de estenose pela ACQ no RL ao final do procedimento (10,3%, 15,5% e 10,8%, respectivamente).^{14, 15, 35} No estudo de Hahn et al.⁵⁶ (2009), que incluiu apenas lesões tratadas com a técnica TAP, o valor de corte de área mínima do stent no RL no pós-procedimento para predizer a área mínima do lúmen adequada no seguimento tardio foi 4,83 mm², sendo que, o valor preditivo positivo dessa medida foi 70%. De modo similar, o valor de corte de área mínima do stent no RL no pós-procedimento para predizer a área mínima do lúmen adequada no seguimento tardio na análise atual foi 4,88 mm² nas lesões tratadas com stent duplo (valor preditivo positivo 93,8%) e 4,35 mm² nas lesões tratadas com stent único (valor preditivo positivo 100%). Digno de nota é o fato de que a área mínima do stent no óstio do RL ao final do procedimento foi preditora de reestenose angiográfica nessa localização aos 9 meses (p = 0,03). Dessa forma, a hipótese da análise atual se confirmou, uma vez que o ganho luminal otimizado esteve significativamente associado a menores taxas de falência do tratamento.

5.3.1 Impacto clínico dos achados ultrassonográficos e reestenose

A validação clínica do valor de corte de área mínima do lúmen permanece controversa. No estudo clássico de Abizaid et al.¹¹² (1999), foram incluídas apenas lesões intermediárias localizadas em vasos epicárdicos maiores com diâmetro de referência entre 3 e 3,5 mm. Portanto, a simples aplicação desse parâmetro (área mínima do lúmen $\geq 4,0 \text{ mm}^2$) em vasos de menor calibre incluindo ramos laterais de bifurcações pode não ser adequado e destituído de qualquer significado clínico. A reserva de fluxo fracionada é um método invasivo de avaliação funcional das estenoses coronárias. Uma análise recente dos autores Kang et al.¹¹⁴ demonstraram que, em lesões de bifurcação tratadas com estratégia provisional, uma área mínima do lúmen no óstio do RL $< 2,80 \text{ mm}^2$ correlacionava-se com reserva de fluxo fracionada $< 0,75$. Na análise atual, o RL tratado com stent apresentou área mínima do lúmen $< 2,80 \text{ mm}^2$ no seguimento tardio em apenas um caso. Contrariamente, apenas 1 lesão tratada com stent único apresentou área mínima do lúmen $> 2,80 \text{ mm}^2$ aos 9 meses.

Tal racional é válido também para o desfecho de reestenose binária angiográfica. No estudo NORDIC, as taxas de reestenose no RL foram 19,2% no grupo stent único vs. 11,5% no grupo stent duplo ($p = 0,06$); no entanto, não observou-se impacto na RLA. ($< 2\%$ em ambos os grupos). O tamanho do vaso por si só é um dos principais preditores de reestenose e falência após ICP, mesmo com SF.^{70, 71, 115} Na análise atual, o diâmetro de referência do RL foi um preditor independente de reestenose angiográfica

no RL aos 9 meses. No entanto, o impacto do tamanho do RL no prognóstico da ICP em lesões de bifurcação coronária permanece controverso, uma vez que também está relacionado ao procedimento no VP. Mesmo assim, vários estudos anteriores avaliaram essa questão.

Em 2000, os autores Lefevre et al.³⁷ reportaram os achados em 373 bifurcações tratadas com stents não-farmacológicos (SNF). Nesse estudo, foram tratadas apenas lesões de bifurcação que envolviam um RL com diâmetro de referência $\geq 2,2$ mm. Em outro estudo, os autores Tanabe et al.¹¹⁶ em 2004 relataram os resultados de uma série consecutiva de 65 lesões de bifurcação coronária tratadas com SF no mundo real, onde a média do diâmetro de referência do vaso foi 1,99 mm. Em ambos os estudos, a maioria das lesões foram tratadas com técnica de stent duplo (63,2% e 100%, respectivamente). Já nos estudos comparativos entre técnicas de stent único vs. stent duplo, o critério de inclusão do tamanho de RL tem variado entre $\geq 2,0$ e $\geq 2,5$ mm.^{16, 20-24} Em geral, o valor de corte do tamanho do RL determinante para a inclusão ou exclusão de lesões de bifurcação específicas tem sido considerado de maneira arbitrária, tanto em séries clínicas não-randomizadas como em estudos prospectivos randomizados. Digno de nota é o fato de que, independentemente da abordagem técnica, os RL de menor calibre apresentam maior risco de desenvolverem reestenose binária angiográfica, mesmo com SF.

Ademais, análises prévias demonstraram que mesmo os RL de menor calibre poder ser clinicamente relevantes e que o tamanho do RL pode afetar o risco de oclusão durante o procedimento de ICP. Um estudo

realizado pelos autores Arora et al.¹¹⁷ em 1989 relatou uma série de 167 pacientes com 181 lesões de bifurcação coronária que apresentaram oclusão do RL durante o procedimento de ICP com estratégia de implante de stent único no VP. Nesse análise, lesões de bifurcação com RL com diâmetro de referência $> 1,0$ mm (sem envolvimento do TCE) foram incluídas, sendo as lesões que tinham corda-guia no VP e no RL ou que realizaram procedimento percutâneo também no RL foram excluídas. No geral, 14% dos pacientes desenvolveram infarto do miocárdio periprocedimento a despeito de reabertura do RL com sucesso em 16%.

Em outra análise, os autores Chaudhry et al.¹⁰⁵ em 2007 demonstraram a associação entre o insucesso do procedimento no RL e o tamanho do ramo. Nesse estudo, 158 pacientes com lesões de bifurcação envolvendo RL com diâmetro de referência $\geq 2,0$ mm foram tratados com estratégia de stent único. No geral, 16% dos pacientes apresentaram comprometimento do RL [fluxo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) < 3 e/ou estenose residual $\geq 70\%$] na avaliação pós-procedimento e os pacientes com essa complicação apresentaram RL de menor calibre que os pacientes sem comprometimento do RL (média do diâmetro de referência do RL 2,29 vs. 2,54, $p = 0,03$, para os pacientes com vs. sem comprometimento do RL, respectivamente). De maneira notável, observou-se que o comprometimento do RL esteve associado a ocorrência de infarto do miocárdio periprocedimento extenso (definido pela elevação do biomarcador cardíaca CK-MB > 5 vezes o limite superior do normal) em 15% vs 1,1% nos pacientes sem comprometimento do RL, $p = 0,02$. Ainda,

os preditores independentes de comprometimento do RL nesse estudo foram: morfologia excêntrica da lesão no VP [*Odds ratio* (OR) 2,92, intervalo de confiança (IC) 95% 1,11 - 7,63, $p = 0,03$], diâmetro do vaso no RL (OR 0,21, IC 95% 0,06 - 0,77, $p = 0,02$) e percentual de estenose no RL (OR 1,02; IC 95% 1,00 - 1,04, $p = 0,047$).

Na prática diária, considera-se intervir apenas em RL com tamanho adequado para um eventual implante de stent (diâmetro $\geq 2,25$ mm), mesmo se estratégia provisional for aplicada, uma vez que RL de menor calibre ($< 2,25$ mm) são menos propensos a causar sintomas cardíacos no caso de estenose residual significativa ao final do procedimento ou reestenose no seguimento tardio. No entanto, recomendado-se proteger RL de pequeno calibre com corda-guia para evitar a sua oclusão, já que oclusões de RL com diâmetro de referência > 1 mm tem sido associadas a ocorrência de infarto do miocárdio periprocedimento.¹¹⁸ Nesta análise, o critério angiográfico do RL recomendava a inclusão de RL com diâmetro $\geq 2,25$ mm. Pela ACQ pré-procedimento, o DRV no RL era $> 2,50$ mm. De forma relevante, 6 dos 8 pacientes com reestenose apresentavam sintomatologia cardíaca estável ou prova funcional positiva. No entanto, apenas um paciente com reestenose no RL no grupo stent único foi submetido a RLA. Mesmo sendo factível, a reintervenção no RL após técnica provisional pode comprometer o resultado do VP; dessa forma, ela é evitada em quadros sintomáticos estáveis, sendo considerada principalmente nos quadros de instabilidade. Mesmo assim, o quadro sintomático associado a reestenose angiográfica configura a falência clínica do tratamento percutâneo, uma vez

que o principal benefício da ICP em pacientes com doença arterial coronária estável é a diminuição ou abolição dos sintomas, sejam eles incapacitantes ou não.

Um último aspecto importante em relação a essa questão é o território miocárdico correspondente a lesão de bifurcação, uma vez que esse é o fator determinante mais importante das consequências clínicas relacionadas ao comprometimento do RL durante a ICP em bifurcações. No geral, ele diretamente relacionado a localização da lesão (segmentos proximais envolvem maior território miocárdico), e também a extensão e calibre do RL. O envolvimento de segmentos distais do leito arterial coronário tem menor chance de apresentarem-se clinicamente relevantes comparados a segmentos proximais dos vasos epicárdicos. Especificamente, a lesão de bifurcação de TCE (DA/Cx) tem sido sistematicamente identificada como preditor de pior prognóstico em pacientes submetidos a ICP, sendo atualmente um critério determinante para a indicação preferencial de cirurgia de revascularização do miocárdio ao invés de ICP. Dessa forma, a importância do RL deve ser definitivamente levada em consideração na tomada de decisão do procedimento. Quanto aos achados da análise atual, eles confirmam a percepção de estudos de mundo real que lesões de bifurcação de alta complexidade beneficiam-se de estratégia de stent duplo. No entanto, o impacto clínico deve ser condicionado dessa abordagem deve ser individualizado e condicionado a importância do RL em questão.

5.4 Preditores de falência

Nesta análise, as características associadas a falência da estratégia provisional foram; a excêntrica da lesão no RL, área mínima do lúmen no ostio do RL e diâmetro mínimo do lúmen no RL, pela análise de ACQ. Pela análise ultrassom, as variáveis identificadas foram a extensão da lesão no RL, diâmetro mínimo do lúmen no RL, e o acúmulo de placa no RL, sendo que o único preditor independente identificado foi a excêntrica da lesão no RL. Em relação a reestenose binária angiográfica, os preditores foram: área mínima do lúmen no ostio do RL ao final do procedimento (análise univariada), e tratamento com estratégia de dois stents, diâmetro mínimo do lúmen, diâmetro de estenose, e ganho imediato ao final do procedimento, conforme analisado pela ACQ.

Desde os primeiros relatos de tratamento percutâneo em lesões de bifurcação coronária, ficou evidente que a presença de uma grande placa de ateroma no local da bifurcação estava associada a um fenômeno de deterioração do ostio do RL ostial (efeito de *deslocamento de placa* ou “*snow-plow*”) após o tratamento do VP, o qual poderia evoluir com ou sem oclusão do RL mesmo na ausência de obstrução do ostio do RL no pré-procedimento (Fig. 49).^{7, 118}

Figura 49. Deterioração do RL após implante de stent no VP. A – Angiografia pré-procedimento mostrando um lesão de bifurcação envolvendo a artéria DA e o ramo Dg. B – Implante de stent no VP; observa-se a presença de corda-guia protegendo o RL. C – Angiografia pós-implante de stent no VP mostrando comprometimento do RL, conforme verificado pela presença de estenose suboclusiva.

Os autores Safian et al.¹¹⁹, em 1993, agruparam as lesões de biurcação em três categorias em relação ao risco de comprometimento do RL durante a intervenção percutânea, incluindo: a. RL sem doença ostial, originando-se em local adjacente ao segmento com doença no VP. Nessa categoria, a chance de comprometimento do RL era rara, e geralmente estava relacionada a ocorrência de espasmo ostial transitório; b. RL sem doença ou com presença mínima de doença (estenose < 50%), originando-se de segmento com doença no VP. Nessa categoria, a chance de comprometimento do RL incluindo oclusão apresentava-se em torno de 1 a 4%, devido ao fenômeno de *descolamento de placa* e/ou espasmo; c. RL com doença significativa ($\geq 50\%$) originando-se do segmento com doença no VP. Nessa categoria, a chance de oclusão do RL era elevada, em torno de 14 a 27%. Corroborando a esses resultados, os autores Furukawa et al.⁷⁶, em 2005, demonstraram que lesões de bifurcação coronária com RL com estenose ostial $\geq 50\%$ experimentavam taxas de comprometimento do RL ao final do procedimento (fluxo TIMI < 3) significativamente mais

elevadas que as lesões com RL sem estenose significativa ($< 50\%$) ($20,8\%$ versus $6,1\%$, $p = 0,049$). Além disso, o estudo de Chaudhry et al. (2007) demonstrou que a falência do RL (16% ao final do procedimento) esteve significativamente associada a gravidade da estenose do óstio do RL ($p = 0,05$) e a presença de calcificação da lesão ($p = 0,06$). Em geral, estenose angiográfica $\geq 50\%$ tem sido considerada como o valor de corte para determinar o envolvimento significativo do óstio do RL (assim como o VP), e a maioria dos sistemas de classificação, incluindo Medina, utilizam esse critério para alocar os subtipos de lesão de bifurcação.³⁹ Além disso, a distribuição da placa aterosclerótica no VP (em relação a origem do RL) também tem se mostrado um preditor de comprometimento do RL durante a ICP.¹⁰⁵ Neste estudo, a placa aterosclerótica distribuiu-se predominantemente no lado contralateral a origem dos ramos.

Mesmo assim, os mecanismos associados a deterioração do RL durante o procedimento de ICP não estão completamente elucidados. Estudos com ultrassom sugerem que o principal mecanismo de comprometimento do RL durante o tratamento com estratégia provisional esteja relacionada ao deslocamento da carina ao invés do deslocamento da placa aterosclerótica, uma vez que o divisor de fluxo da bifurcação é um local pouco propenso para o desenvolvimento de doença. Isso explicaria, pelo menos em parte, o comprometimento do RL em casos onde não se observa lesão na análise pré-procedimento.

A lesão de bifurcação é classificada a partir do envolvimento do óstio do RL. De maneira geral, a lesão restrita ao óstio (< 5 mm) aparenta ser

mais responsiva a técnica provisional, sem necessidade de implante de stent adicional no RL. Já as lesões mais extensas apresentam maior risco de comprometimento do RL durante o procedimento, podendo necessitar de estratégia complexa (stent duplo) para manter a patência do vaso e otimizar o resultado angiográfico (fig. 50).^{52, 79}

Figura 50. Impacto da extensão da lesão na estratégia provisional. A e B – Imagens angiográficas pré-procedimento e pós-procedimento de uma lesão de bifurcação coronária verdadeira (Medina tipo 1,1,1) envolvendo a artéria DA e o ramo Dg. com lesão no RL restrita ao óstio (A), com resultado angiográfico otimizado após tratamento com estratégia provisional (B). C e D – Imagens angiográficas pré-procedimento e pós-procedimento de uma lesão de bifurcação coronária verdadeira (Medina tipo 1,1,1) envolvendo a artéria DA e o ramo Dg. com lesão no RL estendendo-se além do óstio (C), com oclusão do RL ao final do procedimento após tratamento com estratégia provisional (D).

No estudo INSIDE I, reportado por Costa et al.⁷⁹ em 2008, uma série consecutiva de pacientes com lesões de bifurcação coronária não-selecionadas foi submetida a ICP com SF guiada por ultrassom. Nessa análise, a extensão da lesão no RL foi um preditor de utilização de técnica de stent duplo, a qual foi considerada para visando a otimização dos resultados angiográficos.

5.5 Limitações dos estudos comparativos prévios

O modelo ideal de investigação para comparar técnicas de tratamento de lesões de bifurcação coronária com um vs. dois stents permanece controverso, uma vez que, vários estudos randomizados prévios com poder estatístico adequado para mostrar superioridade de uma técnica vs. a outra não incluíram morfologias complexas, de alto risco, as quais tem prevalência relativamente alta no cenário do mundo real.¹²⁰ Isso mostra-se especialmente relevante no caso de lesões de bifurcação, pois esse subgrupo apresenta grande variabilidade anatômica e morfológica.¹⁰⁷ Resultados de estudos comparativos recentes com inclusão de lesões de bifurcação selecionadas demonstraram ausência de benefício de tratamento eletivo com dois stents.⁵⁴ Tais achados tem levado muitos a considerarem a estratégia provisional melhor que a estratégia com dois stents, levando a propagação de que tal abordagem inicial deva ser utilizada em todo o tipo de lesão de bifurcação. Todavia, estudos de mundo real reportaram a utilização de estratégia com dois stents entre 35% a 45% dos casos.^{25, 26} De

modo geral, a estratégia eletiva de implante de stent duplo em bifurcações se mantém reservada aos casos de maior complexidade anatômica e morfológica com comprometimento significativo do RL.¹⁹

De qualquer forma, quando avaliamos os dados desses estudos por ITT, corremos o risco de não computar o real impacto da estratégia mais complexa com dois stents, uma vez que, os pacientes com falência do RL que cruzaram a partir do grupo provisional (potencialmente com lesões mais complexas) não são computados de acordo com o tratamento recebido, mesmo que tenham beneficiado-se dessa abordagem, seja na fase aguda ou no seguimento tardio. Um exemplo disso é a análise reportada por Colombo et al.¹⁶ (2004), que comparou lesões de bifurcação tratadas com SF liberadores de sirolimus por tratamento recebido (taxa cruzamento de 51%). Os resultados desse estudo evidenciaram morfologia mais complexa no grupo tratado com stent duplo, mas taxa de sucesso do procedimento maior que o grupo stent único. No segmento tardio, os resultados clínicos e angiográficos foram semelhantes nos grupos NORDIC e CACTUS.^{20, 21} No entanto, o grupo provisional do estudo BBC ONE apresentou taxas de infarto do miocárdio periprocedimento significativamente mais baixas que o grupo stent duplo.²² É importante salientarmos que, os resultados desses estudos foram apresentados por ITT. Dessa forma, o impacto da estratégia de stent duplo não ficou evidente, uma vez que, as lesões que necessitaram de cruzamento (potencialmente mais complexas) não foram computadas dentro do grupo tratado.

Uma meta-análise reportada por Brar et al.⁵⁴ em 2009 demonstrou ausência de benefício de estratégia de stent duplo eletiva vs. estratégia de stent provisional. De fato, o grupo stent duplo apresentou maior incidência de complicações periprocedimento incluindo a ocorrência de infarto do miocárdio periprocedimento, basicamente as custas dos resultados do estudo BBC ONE. No geral, os resultados dos estudos randomizados prévios amparam a utilização inicial de estratégia provisional em lesões de bifurcação simples e complexas, uma vez que a prevalência de lesão de bifurcação verdadeira foi relativamente alta nos grupos reportados (NORDIC não reportou). No entanto, é importante lembrar que as classificações de lesões de bifurcação comumente usadas na prática diária, como *Medina*, falham em retratar a real complexidade das lesões, uma vez que não consideram importantes características que já demonstraram impactar de maneira significativa o sucesso do procedimento de ICP, como: diâmetro do vaso, gravidade e extensão da lesão, presença de cálcio, distribuição da placa aterosclerótica, e angulação entre os ramos distais.^{5, 39} Uma análise crítica mais detalhada sugere que as lesões incluídas em NORDIC e BBC ONE apresentavam menor complexidade que as lesões incluídas em BBK e CACTUS, o que poderia, pelo menos parcialmente, explicar as taxas de falência do RL com a estratégia provisional excessivamente baixas observadas em NORDIC e BBC ONE (4,3% e 3% de cruzamento, respectivamente). Já os estudos CACTUS e BBK incluíram aparentemente lesões mais complexas, e apresentaram taxas de falência do RL no grupo provisional (cruzamento) de 19% e 31%, respectivamente.²⁰⁻²³ Outra

explicação seriam os diferentes critérios de cruzamento utilizados. Nesta análise, a taxa de cruzamento foi 18,5%, no entanto, 6 pacientes do grupo stent único apresentaram falência do tratamento. A tabela 29 apresenta os critérios de cruzamento dos vários estudos.

Tabela 29. Critérios de cruzamento.

Estudo	NORDIC	CACTUS	BBK	BBC ONE	Costa
Estenose residual	-	≥ 50%	≥ 75%	> 70%	> 50%
Dissecção	-	≥ tipo B	≥ tipo D	≥ tipo B	A - F
Fluxo anterógrado	TIIMI = 0	TIMI ≤ 2	-	TIMI ≤ 2	TIMI ≤ 2

No entanto, devido a que as lesões de bifurcação apresentam grande variedade em termos de localização, morfologia e complexidade geral, uma seleção individual na abordagem técnica pode ser preferível para a escolha da ICP, em vez de decidir com base em sistemas de classificação que não levam em consideração a complexidade global da lesão.

5.5.1 Considerações relacionadas ao protocolo do estudo

No estudo atual, considerou-se que, um modelo adequado para comparar a técnica provisional vs. estratégia com dois stents eletiva deveria incluir lesões com alta complexidade, justamente o subgrupo sistematicamente excluído de estudos controlados prévios, seja por critérios de exclusão formais, seja pelo viés do operador, onde ainda existe debate sobre a melhor técnica de tratamento. Dessa forma, foi proposta uma abordagem técnica e estratégia de randomização capazes de simular a prática clínica. Na análise atual, partiu-se da hipótese de que as lesões de

bifurcação mais complexas poderiam se beneficiar de tratamento com estratégia de dois stents. Como o óstio do RL tem sistematicamente reportado como o principal foco de reestenose nas lesões de bifurcação, independentemente da técnica de tratamento, a hipótese do estudo foi avaliada através do desfecho substituto de área mínima do lúmen no RL ao final do procedimento (desfecho primário), conforme a análise de ultrassom intracoronário e reavaliação angiográfica e ultrassonográfica tardia.

5.5.1.1 Utilização de desfecho substituto

O uso de desfechos substitutos na cardiologia intervencionista é perfeitamente justificável, uma vez que, parâmetros ultrassonográficos e angiográficos como área mínima do lúmen/stent, PTL e reestenose binária, demonstram correlação clínica em análises envolvendo dispositivos coronários. Digno de nota é o fato da aplicabilidade de certos parâmetros em subgrupos de lesões específicos não traduzir a real eficácia do tratamento. Na análise atual, a reestenose no RL foi significativamente reduzido com stent duplo vs. stent único, no entanto a PTL nessa localização foi semelhante. A PTL tem sido identificada como um dos parâmetros de maior independência para a avaliação da eficácia na inibição da HNI e sua aplicabilidade tem sido considerada sobretudo em estudos iniciais com novos dispositivos intra-coronários, onde busca-se a demonstração de eficácia com número reduzido de tamanho de amostra. No estudo de Pocock et al.¹²¹, em 2007, foi demonstrado que a utilização da PTL como

parâmetro angiográfico substituto de RLA, pode reduzir o tamanho de amostra em até 70%, sem comprometer a consistência e predictibilidade dos resultados. No entanto, a utilização deste parâmetro como desfecho de eficácia no óstio do RL de bifurcações coronárias pode não ser adequado, principalmente em estudo comparando técnicas com um vs. dois stents. Estudos prévios demonstraram de maneira sistemática que a PTL no seguimento tardio de lesões tratadas apenas com cateter-balão é significativamente menor que a PTL encontrada em lesões tratadas com stents. Isso deve-se, basicamente, ao menor ganho imediato alcançado com a ATC com balão ao final do procedimento. Tal fenômeno poderia ser ainda mais pronunciado no óstio do RL, uma vez que, seu revestimento externo exhibe elevada concentração de fibras elásticas, o que torna-o mais susceptível a retração elástica aguda.

Outro aspecto dessa questão é a resposta vascular de acordo com a presença ou ausência de doença aterosclerótica. No primeiro estudo em humanos do SF liberador de paclitaxel dedicado para bifurcações PETAL, reportado por Ormiston et al.⁹⁰ em 2010, a análise de ACQ segmentar das lesões tratadas com estratégia provisional demonstrou PTL no óstio do RL no seguimento de 6 meses de 0,24 mm quando havia doença (de acordo com a *classificação de Medina*) vs. 0,05 mm nos casos sem doença. Na análise atual, a lesão angiográfica significativa no RL era um critério de inclusão. Mesmo assim, o estudo ultrassonográfico pré-procedimento identificou dois casos isentos de qualquer processo ateromatoso na localização ostial do RL, apesar da presença de “estenose angiográfica”. Em ambos os

casos, os pacientes não foram submetidos a pré-dilatação do RL e subsequente randomização, sendo alocados no grupo registro e tratados com estratégia de stent único com o dispositivo do estudo. A presença de remodelamento negativo no óstio do RL é comum e, de maneira geral, não está associada a comprometimento funcional. Logo, o tratamento desse tipo de “estenose angiográfica” com stent não está justificado, a não ser em situações não programadas que ocorram durante o procedimento levando a comprometimento do RL. Interessantemente, a PTL no VP foi significativamente aumentada com stent duplo vs. stent único no estudo atual. O motivo de tal achado não está elucidado, no entanto, podemos especular que pode estar associado a alta concentração de metal na região da *carina* que poderia levar a distúrbios de fluxo nessa região. Consequentemente, causando áreas de baixa pressão de fluxo que poderiam favorecer a formação de HNI. No entanto, essa hipótese precisa ser analisada em estudos futuros.

Finalmente, vários estudos avaliaram os preditores e fatores mecânicos relacionadas à reestenose de SNF e SNF, bem como, os fatores individuais e das lesões que pudessem correlacionar-se com a ocorrência deste evento adverso. Em comum, estes estudos apontam o fato de que, a área final obtida ao término da intervenção, seja qual estratégia ou dispositivo utilizado, representa um preditor independente de reestenose, ou seja, a obtenção de ampla área luminal ao final do procedimento, representa a melhor possibilidade do paciente ter boa evolução após a ICP, independentemente do mecanismo responsável pela reestenose (ex.:

remodelamento negativo após intervenção com cateter-balão vs. hiperproliferação neointimal após colocação de SNF e SF). Portanto, mesmo na era dos stents farmacológicos, o conceito “*bigger is better*” ainda é relevante no sentido de prognóstico após intervenções percutâneas. E esta afirmação também persiste verdadeira para o que ocorre na origem dos RL após ICP em bifurcações, conforme demonstrado no presente trabalho.

Nessa investigação realizada em pacientes portadores de lesões de bifurcação coronária complexas tratadas com estratégia provisional versus estratégia com dois stents com guia de ultrassom, o emprego de técnica de stent duplo apresentou melhores resultados que o tratamento com stent único, incluindo:

- Maior área mínima do lúmen no óstio do RL no pós-procedimento e no seguimento tardio;
- Menor taxa de reestenose no RL no seguimento tardio.

Quanto aos objetivos secundário, a falência do RL durante a realização de pré-dilatação do RL esteve associada ao grau de estenose encontrada na localização ostial.

Nos pacientes alocados para tratamento com a estratégia provisional, a falência do RL esteve associada de forma não significativa a excêntrica da lesão no RL, área mínima do lúmen no óstio do RL e diâmetro mínimo do lúmen no RL, pela análise de ACQ. Pela análise ultrassom, as variáveis identificadas foram a extensão da lesão no RL, diâmetro mínimo do lúmen no RL, e o acúmulo de placa no RL, sendo que o único preditor independente identificado foi a excêntrica da lesão no RL.

Em relação a reestenose binária angiográfica, os preditores foram: área mínima do lúmen no óstio do RL ao final do procedimento (análise univariada), e tratamento com estratégia de dois stents, diâmetro mínimo do lúmen, diâmetro de estenose, e ganho imediato ao final do procedimento, conforme analisado pela ACQ.

Anexo A. Aspectos morfológicos de complexidade de lesões coronárias.

Característica	Descrição*
Aneurisma	Segmento arterial com dilatação (formato arredondado ou oval) de dimensões maiores que o segmento arterial normal
Angulação	Ângulo formado pelas linhas lúminais centrais dos segmentos proximal e distal à estenose. É classificado como moderado (45-90°) ou grave (>90°)
Bifurcação	Presença de placa ateromatosa obstrutiva dentre 3 mm da <i>carina</i> (ou centro) da bifurcação. ^(†) Geralmente considera-se lesão de bifurcação quando o ramo lateral envolvido possui diâmetro $\geq 1,5$ mm. As lesões em bifurcações são classificadas de acordo com o comprometimento dos segmentos proximal e distal do vaso principal, e/ou do óstio do ramo lateral. ³⁹ As trifurcações são consideradas quando existe a presença de um segundo RL originando-se dentre 3 mm da <i>carina</i> da lesão; são classificadas de maneira similar as bifurcações ¹²²
Calcificação	Densidade presente na parede vascular no local da lesão. É classificada de acordo com sua intensidade (radiolucência) em: leve (densidade visualizada somente durante a injeção de contraste), moderada (densidade visualizada somente com o movimento cardíaco antes da injeção de contraste), ou grave (densidade visualizada sem movimento cardíaco antes da injeção de contraste)
Ectasia	Segmento com diâmetro > que o diâmetro do segmento normal adjacente
Estenose	Grau de obstrução da lesão; considera-se significativa uma lesão com estenose $\geq 50\%$. ¹²³ Classificadas em: moderada quando estenose 50-70%, ou grave se estenose >70%; ainda: suboclusiva 90-99%, e oclusiva 100%
Excêntricidade	Estenose que apresenta um de seus bordos lúminais no quartil externo do lúmen aparentemente normal. É classificada de acordo com <i>Ambrose</i> ¹²⁴ em: tipo I (estreitamento com bordos regulares e ângulos “abertos” em suas extremidades), ou tipo II (estreitamento com bordos irregulares e/ou ângulos “fechados” em suas extremidades)
Extensão	Verificada em uma projeção sem encurtamento do vaso, a extensão (ou comprimento) da lesão é delimitada pelos “ombros” da lesão, ou seja, a transição entre o segmento estenótico e a referência normal do vaso proximal e distal. É classificada em: focal (<10 mm), tubular (10-20 mm), ou difusa (>20 mm)
“Flap” ou “aba” intimal	Extensão (prolongamento) móvel e radiolucida da parede do vaso no lúmen arterial
Irregularidade	Estenose com contorno irregular sequencial e múltiplo
Localização	Segmento coronário acometido. Determina envolvimento de tronco de coronária esquerda, segmentos proximais, médios ou distais dos vasos epicárdicos maiores, ou ainda ramos secundários maiores e menores
Multiarterial	Lesões com estenose $\geq 50\%$ em dois ou mais vasos epicárdicos maiores (ou grande ramo lateral) ¹²⁵
Oclusão (e circulação colateral)	Redução completa do lúmen vascular (diâmetro de estenose = 100%) e/ou ausência de fluxo anterógrado (fluxo TIMI grau 0) ou perfusão mínima sem opacificação do leito vascular distal (fluxo TIMI grau 1). É considerada crônica se ≥ 3 meses. Pode estar associada ou não a presença de circulação colateral, a qual é classificada em: “ <i>briDg.ing</i> ” (colaterais originando-se do mesmo artéria coronária), ipsilateral (colaterais entre artéria coronária DA e Cx e vice-versa), ou contra-lateral (colaterais entre artéria CD e CE ou vice-versa). A circulação colateral ainda é quantificada de acordo com a classificação de <i>Rentrop</i> ⁹⁴ em: grau 0 (preenchimento não-visível); grau 1 (preenchimento de ramos laterais mas sem opacificação de contraste no segmento epicárdico); grau 2 (preenchimento epicárdico parcial); e grau 3 (preenchimento completo do segmento epicárdico)
Óstio	Lesão originando-se dentre 3 mm da origem do vaso
Ponte de veia safena degenerada	Presença de irregularidades lúminais ou ectasia envolvendo >50% da extensão do enxerto
Tortuosidade	Avalia a acessibilidade da lesão; refere-se ao segmento do vaso proximal à estenose. É classificada em: moderada (presença de 2 curvas ou “dobras” $\geq 75^\circ$) ou grave (presença de 3 curvas ou “dobras” $\geq 75^\circ$)
Trombo	Defeito de enchimento intraluminal, localizado, com bordos definidos, mobilidade variável, separado da parede adjacente; com ou sem estase do contraste. Pode ter aspecto: globular, defeito de enchimento, “ <i>hazy</i> ness” (“ofuscamento”), ou oclusão
Úlcera	Presença de uma pequena “cratera” expandindo-se focalmente na área de estenose; não se estende além do lúmen arterial normal

Variáveis dispostas em ordem alfabética. Adaptado de *Popma J. e Gibson M.*¹²⁶ *Adaptado de *Costa R. e cols.*⁵ DA=descendente anterior; CD=coronária direita; CE=coronária esquerda; Cx=Circunflexa; TIMI=*Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

1. Kaluski E, Waller A, Patel A, Gerula C, Maher J, Haider B, Klapholz M. Clinical applicability of coronary atherosclerotic lesion characterization. *Minerva Cardioangiol.* 59(3):255-270.
2. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
3. Hlatky MA, Mark DB. Economics and Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
4. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-972.
5. Costa RA, Kyono H, Costa M, Russell M, Moussa ID. Coronary Artery Bifurcation Lesions: Anatomy. In: Moussa ID, Colombo A, eds. *Tips and Tricks in Interventional Therapy of Coronary Bifurcation Lesions*. 1st ed. London: Informa Healthcare; 2010.
6. Tsuchida K, Colombo A, Lefevre T, Oldroyd KG, Guetta V, Guagliumi G, von Scheidt W, Ruzyllo W, Hamm CW, Bressers M, Stoll HP, Wittebols K, Donohoe DJ, Serruys PW. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the

- Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *Eur Heart J*. 2007;28(4):433-442.
7. Meier B, Gruentzig AR, King SB, 3rd, Douglas JS, Jr., Hollman J, Ischinger T, Aueron F, Galan K. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1984;53(1):10-14.
 8. Weinstein JS, Baim DS, Sipperly ME, McCabe CH, Lorell BH. Salvage of branch vessels during bifurcation lesion angioplasty: acute and long-term follow-up. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991;22(1):1-6.
 9. Melikian N, Di Mario C. Treatment of bifurcation coronary lesions: a review of current techniques and outcome. *J Interv Cardiol*. 2003;16(6):507-513.
 10. Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, Briguori C, Vaghetti M, Corvaja N, Albiero R, Finci L, Di Mario C, Tobis JM, Colombo A. Bifurcation lesions: two stents versus one stent--immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1145-1151.
 11. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, Bennett L, Holmberg S, Cotton JM, Glennon PE, Thomas MR, Maccarthy PA, Baumbach A, Mulvihill NT, Henderson RA, Redwood SR, Starkey IR, Stables RH. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation*. 121(10):1235-1243.

12. Costa RA, Moussa ID. Percutaneous treatment of coronary bifurcation lesions in the era of drug-eluting stents. *Minerva Cardioangiol.* 2006;54(5):577-589.
13. Latib A, Colombo A, Sangiorgi GM. Bifurcation stenting: current strategies and new devices. *Heart.* 2009;95(6):495-504.
14. Moussa I, Costa RA, Leon MB, Lansky AJ, Lasic Z, Cristea E, Trubelja N, Carlier SG, Mehran R, Dangas GD, Weisz G, Kreps EM, Collins M, Stone GW, Moses JW. A prospective registry to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions using the "crush technique". *Am J Cardiol.* 2006;97(9):1317-1321.
15. Hoye A, Iakovou I, Ge L, van Mieghem CA, Ong AT, Cosgrave J, Sangiorgi GM, Airolidi F, Montorfano M, Michev I, Chieffo A, Carlino M, Corvaja N, Aoki J, Rodriguez Granillo GA, Valgimigli M, Sianos G, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW, Colombo A. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1949-1958.
16. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR, Jr., Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation.* 2004;109(10):1244-1249.
17. Koo BK, Park KW, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Tahk SJ, Oh BH, Park YB, Kim HS. Physiological evaluation

of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2008;29(6):726-732.

18. Lefèvre T, Darremont O, Albiero R. Provisional side branch stenting for the treatment of bifurcation lesions. *EuroIntervention*. 2010;6((Supplement J)):J65-J71.
19. Latib A, Moussa I, Sheiban I, Colombo A. When are two stents needed? Which technique is the best? How to perform? *EuroIntervention*. 2010;6(Supplement J):J81-J87.
20. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemela M, Kervinen K, Jensen JS, Galloe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjogren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006;114(18):1955-1961.
21. Colombo A, Bramucci E, Sacca S, Violini R, Lettieri C, Zanini R, Sheiban I, Paloscia L, Grube E, Schofer J, Bolognese L, Orlandi M, Niccoli G, Latib A, Airolidi F. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation*. 2009;119(1):71-78.

22. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, Bennett L, Holmberg S, Cotton JM, Glennon PE, Thomas MR, Maccarthy PA, Baumbach A, Mulvihill NT, Henderson RA, Redwood SR, Starkey IR, Stables RH. Randomized Trial of Simple Versus Complex Drug-Eluting Stenting for Bifurcation Lesions. The British Bifurcation Coronary Study: Old, New, and Evolving Strategies. *Circulation*. 2010.
23. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, Kuebler P, Buttner HJ, Neumann FJ. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2859-2867.
24. Pan M, de Lezo JS, Medina A, Romero M, Segura J, Pavlovic D, Delgado A, Ojeda S, Melian F, Herrador J, Urena I, Burgos L. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J*. 2004;148(5):857-864.
25. Routledge HC, Morice MC, Lefevre T, Garot P, De Marco F, Vaquerizo B, Louvard Y. 2-year outcome of patients treated for bifurcation coronary disease with provisional side branch T-stenting using drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4):358-365.
26. Latib A, Cosgrave J, Godino C, Qasim A, Corbett SJ, Tavano D, Morici N, Cristell N, Chieffo A, Carlino M, Montorfano M, Airolidi F,

- Colombo A. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for the treatment of coronary bifurcations. *Am Heart J*. 2008;156(4):745-750.
27. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1478-1492.
 28. 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(3):707-715.
 29. Sonoda S, Morino Y, Ako J, Terashima M, Hassan AH, Bonneau HN, Leon MB, Moses JW, Yock PG, Honda Y, Kuntz RE, Fitzgerald PJ. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):1959-1963.
 30. Russell ME, Binyamin G, Konstantino E. Ex vivo analysis of human coronary bifurcation anatomy: defining the main vessel-to-side-branch transition zone. *EuroIntervention*. 2009;5(1):96-103.

31. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1926;12(3):207-214.
32. Sherman TF. On connecting large vessels to small. The meaning of Murray's law. *J. Gen. Physiol*. 1981;78:431-453.
33. Hutchins GM, Miner MM, Boitnott JK. Vessel caliber and branch-angle of human coronary artery branch-points. *Circ Res*. 1976;38(6):572-576.
34. Finet G, Gilard M, Perrenot B, Rioufol G, Motreff P, Gavit L, Prost R. Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *EuroIntervention*. 2007;3:490-498.
35. Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, Lansky AJ, Moussa I, Fujii K, Takebayashi H, Yasuda T, Costa JR, Jr., Tsuchiya Y, Jensen LO, Cristea E, Mehran R, Dangas GD, Iyer S, Collins M, Kreps EM, Colombo A, Stone GW, Leon MB, Moses JW. Bifurcation coronary lesions treated with the "crush" technique: an intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):599-605.
36. Nakazawa G, Yazdani SK, Finn AV, Vorpahl M, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;55(16):1679-1687.
37. Lefevre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, Premchand RK, Guillard N, Piechaud JF. Stenting of bifurcation

lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49(3):274-283.

38. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van der Brand M, Dyck N, V., Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005;1:219-227.
39. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(2):183.
40. Movahed MR, Stinis CT. A new proposed simplified classification of coronary artery bifurcation lesions and bifurcation interventional techniques. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(5):199-204.
41. Gruentzig AR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Semin Roentgenol.* 1981;16(2):152-153.
42. Staudacher RA, Hess KR, Harris SL, Abu-Khalil J, Heibig J. Percutaneous transluminal coronary angioplasty utilizing prolonged balloon inflations: initial results and six-month follow-up. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991;23(4):239-244.
43. King SB, 3rd, Yeh W, Holubkov R, Baim DS, Sopko G, Desvigne-Nickens P, Holmes DR, Jr., Cowley MJ, Bourassa MG, Margolis J, Detre KM. Balloon angioplasty versus new device intervention: clinical outcomes. A comparison of the NHLBI PTCA and NACI registries. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):558-566.

44. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol.* 1996;78(3A):18-22.
45. Vetovec GW, Cowley MJ, Wolfgang TC, Ducey KC. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on lesion-associated branches. *Am Heart J.* 1985;109(5 Pt 1):921-925.
46. Renkin J, Wijns W, Hanet C, Michel X, Cosyns J, Col J. Angioplasty of coronary bifurcation stenoses: immediate and long-term results of the protecting branch technique. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991;22(3):167-173.
47. Meier B. Kissing balloon coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1984;54(7):918-920.
48. Finci L, Meier B, Divernois J. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of a bifurcation narrowing using the kissing wire monorail balloon technique. *Am J Cardiol.* 1987;60(4):375-376.
49. Lewis BE, Leya FS, Johnson SA, Grassman ED, Hwang M, Loeb HS, Scanlon PJ, Euler D, Keeler G, McKiernan TL. Assessment of outcome of bifurcation lesions and non-bifurcation lesions treated in the CAVEAT trial. CAVEAT investigator group. *J Invasive Cardiol.* 1995;7(9):251-258.
50. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon

angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(8):489-495.

51. Nakamura S, Hall P, Maiello L, Colombo A. Techniques for Palmaz-Schatz stent deployment in lesions with a large side branch. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1995;34(4):353-361.
52. Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: what do we know, what should we do? *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(3):218-226.
53. Erglis A, Kumsars I, Niemela M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, Gunnes P, Stavnes S, Jensen JS, Galloe A, Narbute I, Sondore D, Makikallio T, Ylitalo K, Christiansen EH, Ravkilde J, Steigen TK, Mannsverk J, Thayssen P, Hansen KN, Syvanne M, Helqvist S, Kjell N, Wiseth R, Aaroe J, Puhakka M, Thuesen L. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(1):27-34.
54. Brar SS, Gray WA, Dangas G, Leon MB, Aharonian VJ, Brar SK, Moses JW. Bifurcation stenting with drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2009;5(4):475-484.
55. Burzotta F, Gwon HC, Hahn JY, Romagnoli E, Choi JH, Trani C, Colombo A. Modified T-stenting with intentional protrusion of the side-branch stent within the main vessel stent to ensure ostial coverage and facilitate final kissing balloon: the T-stenting and small protrusion technique (TAP-stenting). Report of bench testing and first clinical

- Italian-Korean two-centre experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(1):75-82.
56. Hahn JY, Song YB, Lee SY, Choi JH, Choi SH, Kim DK, Lee SH, Gwon HC. Serial intravascular ultrasound analysis of the main and side branches in bifurcation lesions treated with the T-stenting technique. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(2):110-117.
 57. Colombo A. Bifurcational lesions and the "crush" technique: understanding why it works and why it doesn't-a kiss is not just a kiss. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(3):337-338.
 58. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, Montorfano M, Chieffo A, Carlino M, Corvaja N, Colombo A. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):613-620.
 59. Carrie D, Karouny E, Chouairi S, Puel J. "T"-shaped stent placement: a technique for the treatment of dissected bifurcation lesions. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996;37(3):311-313.
 60. Colombo A, Stankovic G, Orlic D, Corvaja N, Liistro F, Airolidi F, Chieffo A, Spanos V, Montorfano M, Di Mario C. Modified T-stenting technique with crushing for bifurcation lesions: immediate results and 30-day outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60(2):145-151.
 61. Galassi AR, Colombo A, Buchbinder M, Grasso C, Tomasello SD, Ussia GP, Tamburino C. Long-term outcomes of bifurcation lesions

after implantation of drug-eluting stents with the "mini-crush technique". *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(7):976-983.

62. Godino C, Al-Lamee R, La Rosa C, Morici N, Latib A, Ielasi A, Di Mario C, Sangiorgi GM, Colombo A. Coronary left main and non-left main bifurcation angles: how are the angles modified by different bifurcation stenting techniques? *J Interv Cardiol.* 23(4):382-393.
63. Dzavik V, Kharbanda R, Ivanov J, Ing DJ, Bui S, Mackie K, Ramsamujh R, Barolet A, Schwartz L, Seidelin PH. Predictors of long-term outcome after crush stenting of coronary bifurcation lesions: importance of the bifurcation angle. *Am Heart J.* 2006;152(4):762-769.
64. Lim PO, Dzavik V. Balloon crush: treatment of bifurcation lesions using the crush stenting technique as adapted for transradial approach of percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(4):412-416.
65. Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" technique. *Am J Cardiol.* 1998;82(8):943-949.
66. Schampaert E, Fort S, Adelman AG, Schwartz L. The V-stent: a novel technique for coronary bifurcation stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996;39(3):320-326.
67. Sharma SK, Choudhury A, Lee J, Kim MC, Fisher E, Steinheimer AM, Kini AS. Simultaneous kissing stents (SKS) technique for treating

- bifurcation lesions in medium-to-large size coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2004;94(7):913-917.
68. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A, Romero M, Hernandez E, Segura J, Castroviejo JR, Pavlovic D, Melian F, Ramirez A, Castillo JC. Simple and complex stent strategies for bifurcated coronary arterial stenosis involving the side branch origin. *Am J Cardiol.* 1999;83(9):1320-1325.
 69. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001;103(2):192-195.
 70. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-1323.
 71. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-231.
 72. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, Klovgaard L, Jorgensen E, Aljabbari S, Saunamaki K, Krusell LR, Jensen GV, Botker HE, Lassen

- JF, Andersen HR, Thayssen P, Galloe A, van Weert A. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):449-455.
73. Mendes A, Sousa AGMR, Costa RA, Moreira A, Costa J, J. R., Maldonado G, Cano MN, Lima A, Staico R, Feres F, Mattos LA, Abizaid A, Siqueira D, Berwanger O, Sousa JE. Impacto dos Stents Farmacológicos no Tratamento Percutâneo de Lesões Coronárias em Bifurcação: Resultados Clínicos Tardios de um Estudo Comparativo Incluindo Pacientes do “Mundo-Real”. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008;16:406-404.
 74. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):421-429.
 75. van der Waal EC, Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Bui AB, Pehlivanova M, Girasis C, Serruys PW, van der Giessen WJ, Weissman NJ. Intravascular ultrasound and 3D angle measurements of coronary bifurcations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73(7):910-916.
 76. Furukawa E, Hibi K, Kosuge M, Nakatogawa T, Toda N, Takamura T, Tsukahara K, Okuda J, Ootsuka F, Tahara Y, Sugano T, Endo T, Kimura K, Umemura S. Intravascular ultrasound predictors of side branch occlusion in bifurcation lesions after percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2005;69(3):325-330.
 77. Medina A, Martin P, Suarez de Lezo J, Novoa J, Melian F, Hernandez E, Pan M, Burgos L, Amador C, Morera O, Garcia A. Ultrasound study of the prevalence of plaque at the carina in lesions that affect the

coronary bifurcation. Implications for treatment with provisional stent. *Rev Esp Cardiol*.64(1):43-50.

78. Costa RA, Mintz GS, Carlier S, Fujii K, Takebayashi H, Takenori Y, de Ribamar Costa J, Jr., Kimura M, Sano K, Tsuchiya Y, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Collins M, Kreps E, Moussa I, Colombo A, Stone G, Moses JW, Leon MB. ***Impact of Final Lumen Dimensions on Restenosis After Crush Drug-Eluting Stent Implantation for Bifurcation Lesions.*** *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:66. Suppl II (abstract).
79. Costa RA, Furuichi S, Lansky AJ, Mintz GS, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Airolidi F, Latib A, Sangiorgi G, Feres F, Staico R, Mattos LA, Costa JR, Jr., Colombo A. Midterm Clinical Outcomes From the Intravascular Ultrasound Investigation of the Parent Vessel and the Side Branch in Coronary Bifurcation Lesions Treated with Different Stenting Techniques. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:B51.
80. Christensen HW, Haghfelt T, Vach W, Johansen A, Hoilund-Carlsen PF. Observer reproducibility and validity of systems for clinical classification of angina pectoris: comparison with radionuclide imaging and coronary angiography. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(1):26-31.
81. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-414.
82. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, Zeiher A, Grube E, Haase J, Thuesen L, Hamm C, Otto-

- Terlouw PC. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention*. 2005;1(1):58-65.
83. Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, Midei MG, Bachinsky WB, Nukta ED, Leon MB, Fink S, Marin L, Lansky AJ. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):463-466.
 84. Kovarik JM. Everolimus: a proliferation signal inhibitor targeting primary causes of allograft dysfunction. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40(2):101-109.
 85. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrie D, Thuesen L, Boone E, Miquel-Herbert K, Daemen J. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006;2(3):286-294.
 86. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, Maddux JT, Cutlip DE, Simonton CA, Sood P, Kereiakes DJ. Randomized Comparison of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents 2-Year Follow-Up From the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV Trial. *J Am Coll Cardiol*.
 87. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 362(18):1663-1674.

- 88.** King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, Feldman TE, Kern MJ, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 Focused Update of the 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: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):261-295.
- 89.** Lansky A, Tuinenburg J, Costa M, Maeng M, Koning G, Popma J, Cristea E, Gavit L, Costa R, Rares A, Van Es GA, Lefevre T, Reiber H, Louvard Y, Morice MC. Quantitative angiographic methods for bifurcation lesions: a consensus statement from the European Bifurcation Group. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73(2):258-266.
- 90.** Ormiston JA, Lefevre T, Grube E, Allocco DJ, Dawkins KD. First human use of the TAXUS Petal paclitaxel-eluting bifurcation stent. *EuroIntervention*. 2009;4(1):46-53.
- 91.** Verheye S, Grube E, Ramcharitar S, Schofer JJ, Witzenbichler B, Kovac J, Hauptmann KE, Agostoni P, Wiemer M, Lefevre T, Serruys PW, van Geuns RJ. First-in-man (FIM) study of the Stentys bifurcation stent--30 days results. *EuroIntervention*. 2009;4(5):566-571.

92. Verheye S, Agostoni P, Dubois CL, Dens J, Ormiston J, Worthley S, Trauthen B, Hasegawa T, Koo BK, Fitzgerald PJ, Mehran R, Lansky AJ. 9-month clinical, angiographic, and intravascular ultrasound results of a prospective evaluation of the Axxess self-expanding biolimus A9-eluting stent in coronary bifurcation lesions: the DIVERGE (Drug-Eluting Stent Intervention for Treating Side Branches Effectively) study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(12):1031-1039.
93. Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Coronary Artery Disease*. 1992;3:1189-1207.
94. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):587-592.
95. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990;82(4):1193-1202.
96. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous

streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142-154.

97. Tuinenburg JC, Koning G, Rares A, Janssen JP, Lansky AJ, Reiber JH. Dedicated bifurcation analysis: basic principles. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;27(2):167-174.
98. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-1878.
99. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Aoki J, van Mieghem CA, Regar E, Bruining N, Serruys PW. In vivo variability in quantitative coronary ultrasound and tissue characterization measurements with mechanical and phased-array catheters. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22(1):47-53.
100. Medina R, Wahle A, Olszewski ME, Sonka M. Three methods for accurate quantification of plaque volume in coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003;19(4):301-311.
101. von Birgelen C, van der Lugt A, Nicosia A, Mintz GS, Gussenhoven EJ, de Vrey E, Mallus MT, Roelandt JR, Serruys PW, de Feyter PJ. Computerized assessment of coronary lumen and atherosclerotic plaque dimensions in three-dimensional intravascular ultrasound correlated with histomorphometry. *Am J Cardiol*. 1996;78(11):1202-1209.

102. Mehran R, Mintz GS, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Brahim A, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Validation of the in vivo intravascular ultrasound measurement of in-stent neointimal hyperplasia volumes. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):794-799.
103. Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Barlis P, Wentzel J, Onuma Y, Ligthart J, Serruys PW. In vivo assessment of high-risk coronary plaques at bifurcations with combined intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(4):473-482.
104. Albiero R, Boldi E. Provisional stenting technique for non-left main coronary bifurcation lesions: patient selection and technique. In: Moussa I, Colombo A, eds. *Tips and tricks in interventional therapy of coronary bifurcation lesions*. London: Informa Healthcare; 2010.
105. Chaudhry EC, Dauerman KP, Sarnoski CL, Thomas CS, Dauerman HL. Percutaneous coronary intervention for major bifurcation lesions using the simple approach: risk of myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24(1):7-13.
106. Burzotta F, De Vita M, Sgueglia G, Todaro D. How to solve difficult side branch access? *EuroIntervention*. 2010;6((Supplement J)):J72-J80.
107. Costa RA, Costa MA, Moussa ID. Bifurcation lesion morphology and intravascular ultrasound assessment. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;27(2):189-196.

108. Brunel P, Lefevre T, Darremont O, Louvard Y. Provisional T-stenting and kissing balloon in the treatment of coronary bifurcation lesions: results of the French multicenter "TULIPE" study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(1):67-73.
109. Hildick-Smith D, Lassen JF, Albiero R, Lefevre T, Darremont O, Pan M, Ferenc M, Stankovic G, Louvard Y. Consensus from the 5th European Bifurcation Club meeting. *EuroIntervention.* 6(1):34-38.
110. Niemela M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, Jegere S, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Makikallio T, Hansen KN, Thayssen P, Aberge L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietila M, Frobert O, Kellerth T, Ravkilde J, Aaroe J, Jensen JS, Helqvist S, Sjogren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation.* 123(1):79-86.
111. Gil RJ, Vassilev D, Formuszewicz R, Rusicka-Piekarz T, Doganov A. The carina angle-new geometrical parameter associated with periprocedural side branch compromise and the long-term results in coronary bifurcation lesions with main vessel stenting only. *J Interv Cardiol.* 2009;22(6):E1-E10.
112. 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(3):256-261.

113. Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Walsh CL, Popma JJ, Leon MB. Clinical, intravascular ultrasound, and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1998;82(4):423-428.
114. Kang SJ, Mintz GS, Kim WJ, Lee JY, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Preintervention Angiographic and Intravascular Ultrasound Predictors for Side Branch Compromise After a Single-Stent Crossover Technique. *Am J Cardiol*.
115. Costa RA, Lansky AJ. [Sirolimus-eluting stents for the treatment of stenoses in small coronary arteries: what have we learned?]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(4):245-248.
116. Tanabe K, Hoyer A, Lemos PA, Aoki J, Arampatzis CA, Saia F, Lee CH, Degertekin M, Hofma SH, Sianos G, McFadden E, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):115-118.
117. Arora RR, Raymond RE, Dimas AP, Bhadwar K, Simpfendorfer C. Side branch occlusion during coronary angioplasty: incidence, angiographic characteristics, and outcome. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;18(4):210-212.

118. Aliabadi D, Tilli FV, Bowers TR, Benzuly KH, Safian RD, Goldstein JA, Grines CL, O'Neill WW. Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting. *Am J Cardiol.* 1997;80(8):994-997.
119. Safian RD, Schreiber TL, Baim DS. Specific indications for directional coronary atherectomy: origin left anterior descending coronary artery and bifurcation lesions. *Am J Cardiol.* 1993;72(13):35E-41E.
120. Moussa I. Coronary artery bifurcation interventions: bridging the gap between research and practice. In: Moussa I, Colombo A, eds. *Tips and tricks in interventional therapy of coronary bifurcation lesions*. London: Informa Healthcare; 2010.
121. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, Popma JJ, Fahy MP, Na Y, Dangas G, Moses JW, Pucelikova T, Kandzari DE, Ellis SG, Leon MB, Stone GW. Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(1):23-32.
122. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005;1(2):219-227.
123. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, 3rd, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL, Jr., et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A

report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988;78(2):486-502.

124. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(3):609-616.
125. Ellis SG, Roubin GS, King SB, 3rd, Douglas JS, Jr., Weintraub WS, Thomas RG, Cox WR. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation*. 1988;77(2):372-379.
126. Popma JJ, Gibson CM. Qualitative and Quantitative Angiography. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.