

Cleverson Neves Zukowski

**Stent dedicado para bifurcação BiOSS LIM: análise comparativa de imagem com angiografia quantitativa, tomografia de coerência ótica e ultrassom intracoronário**

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

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alves da Costa

Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011. A versão original está disponível na biblioteca do IDPC

**São Paulo  
2018**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Zukowski, Cleverson Neves

Stent dedicado para bifurcação BiOSS LIM: análise comparativa de imagem com angiografia quantitativa, tomografia de coerência ótica e ultrassom intercoronário/ Cleverson Neves Zukowski. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo  
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alves da Costa

Descritores: 1. Lesões em bifurcação coronária. 2. Ultrassonografia. 3. Tomografia. 4. Angioplastia Transluminal Percutânea. 5. Aterosclerose Coronária. 6. Stents Farmacológicos.

USP/IDPC/Biblioteca/089/18

*“Mas a vereda do justo é como a luz da aurora, brilhando cada vez mais até ser dia perfeito”. Prov. 4:18*

## **Dedicatória**

*Ao Deus Eterno, Criador, Redentor, Doador de todo conhecimento e sabedoria.*

*Aos meus heróicos pais, Samuel e Sueli. Meu pai, meu amigo, incansável, mediador, conselheiro, mostrou que na guerra da vida, cada batalha é importante. Minha mãe, virtuosa, e cheia de misericórdia, expressando amor em cada lágrima ou sorriso.*

*À minha querida esposa Débora, quanta garra e persistência se escondem atrás deste amável semblante! e os frutos deste amor, Pedro e Daniel, razão maior da minha existência.*

*Ao meu irmão Anderson, pelo apoio e amizade, nas estradas da vida .*

*Aos meus avós, Melchisedec e Maria. As virtudes de honestidade, retidão e honra, ultrapassarão gerações através dos séculos, impactando o caráter de seus descendentes.*

*Ao estimado Dr. Roberto Heinisch, meu primeiro mestre e incentivador na cardiologia. Seu ensino e exemplo mostraram o verdadeiro significado do “ser médico”.*

## **Agradecimentos**

*Ao Prof. Dr. Ricardo Alves da Costa. Muito mais que orientador e mentor, um exemplo de profissionalismo e esmero, cujo olhar encontrou uma pedra a se lapidar nos caminhos da ciência.*

*Ao prof. J. Eduardo Sousa, estandarte da cardiologia intervencionista brasileira, fundador de um conceito que jamais se apagará.*

*À Profa. Dra. Amanda Sousa, sua nobreza e sabedoria me inspiraram a dar o que há de melhor de mim.*

*Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos, por ter sido um incansável tutor, companheiro e conselheiro, abrindo portas que estavam outrora fechadas.*

*Ao Prof. Dr. Fausto Feres. Alguns mestres deixaram suas marcas. Mas este, com seu perfeccionismo, honestidade e fidelidade, impactou profundamente o caminho trilhado por mim.*

*Ao Dr. Daniel Chamié, por transmitir conhecimento de maneira incondicional, expandindo o significado de um aprendizado.*

*Aos Drs. Felipe Maia e Maurício Oliveira. Amigos incansáveis das batalhas no dia-a-dia da intervenção. Sem tal apoio, nada poderia se realizar.*

*Ao amigo Dr. Vinícius Esteves. Meu profundo respeito e admiração.*

*Ao amigo Dr. Rômulo Torres. O caráter que demonstras será tua glória futura.*

*Aos funcionários da Cardiovascular Research Center: Jordana Rosas Homsí, Roberto Di Monaco Junior e Afonso dos Santos Ferreira , pela colaboração e presteza incansáveis.*

*Ao Prof. Dr. Julio Cesar Rodrigues Pereira (in memorian) , seu legado ultrapassou as fronteiras da bioestatística e nos ensinou a “pensar” os números.*

*Ao estatístico Lucas Damiani pela prontidão, agilidade e competência. As 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.*

*Aos membros da banca de qualificação Drs. Marco Perin, Fausto Feres, e Claudia Alves pela importante avaliação e valiosas considerações.*

*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

1	Introdução.....	1
1.1	Lesões de bifurcação coronária.....	1
1.1.1	A bifurcação e o padrão de ramificação coronária.....	1
1.1.2	Dinâmica do fluxo na bifurcação coronária e promoção de aterogênese.....	3
1.1.3	Termos e classificações das lesões ateroscleróticas de bifurcação..	6
1.2	Tratamento percutâneo das bifurcações.....	9
1.2.1	Particularidades.....	9
1.2.2	ICP por cateter-balão.....	10
1.2.3	ICP com stents não-farmacológicos.....	11
1.2.4	ICP com SF.....	13
1.2.5	ICP de bifurcações com um ou dois stents.....	15
1.2.6	Resultados comparativos dos SF em bifurcações.....	16
1.2.7	Necessidade do KB final.....	17
1.2.8	Comparação de técnicas de ICP com dois stents.....	17
1.3	Métodos de imagem em bifurcação.....	19
1.3.1	Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ).....	19
1.3.1.1	Programas ACQ 2 D dedicados para bifurcação.....	23
1.3.1.2	ACQ 3 D dedicada para bifurcação.....	25



1.3.2	Achados do ultrassom intracoronário(USIC) nas lesões de bifurcação.....	27
1.3.2.1	Análise pré-procedimento.....	27
1.3.2.2	Análise pós-procedimento e seguimento tardio.....	29
1.3.3	Tomografia de coerência ótica (TCO) em bifurcações.....	32
1.3.3.1	Análise da TCO pré-procedimento.....	33
1.3.3.2	Análise da TCO para guiar a ICP da bifurcação e no seguimento tardio do procedimento.....	34
1.3.3.3	Análise com TCO 3 D.....	35
1.3.4	Correlação dos métodos invasivos de imagem.....	37
2.0	Stent dedicado BiOSS LIM®.....	38
2.	Objetivos e Hipótese .....	41
2.1	Objetivos.....	41
2.2	Hipótese .....	41
3.	MÉTODOS.....	42
3.1	Desenho do estudo.....	42
3.2	População do estudo.....	42
3.3	Critérios de inclusão.....	43
3.4	Critérios de exclusão.....	44
3.5	Procedimento: técnica de implante do dispositivo.....	45
3.6	Terapia antiplaquetária.....	47

3.7 Análises de ECG e laboratório.....	48
5. Desfechos.....	48
5.1 Desfecho Primário.....	48
5.2 Desfechos secundários.....	48
6. Definições.....	50
6.9 Coleta de dados e avaliações de acompanhamento.....	53
7. Angiografia coronária quantitativa(ACQ).....	54
8. Análise de tomografia de coerência ótica (TCO) .....	57
9. Análise ultrassonográfica.....	61
10. Análise estatística.....	64
11. Aspectos éticos.....	65
11. Resultados.....	66
11.1 Inclusão de pacientes e seguimento clínico.....	66
11.2 Características demográficas e apresentação clínica.....	67
11.3 Características angiográficas.....	69
11.4 Procedimento.....	71
11.5 Angiografia coronária quantitativa.....	75
11.6 Resultados clínicos.....	81

11.8 Resultados da TCO aos 9 meses.....	84
11.9 Correlação entre os métodos de imagem.....	87
12. Discussão.....	100
12.1 Considerações gerais.....	100
12.2.1 Considerações clínicas.....	100
12.2.2 Características angiográficas e do procedimento.....	101
12.2.3 ACQ e perda tardia do lúmen.....	106
12.2.4 Ultrassom intracoronário(USIC).....	106
12.2.5 Tomografia de coerência ótica(TCO).....	107
12.2.6 Análises de concordância e correlação.....	108
13. Limitações do estudo.....	111
14. Conclusões.....	112
15. Referências.....	113

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2 D	duas dimensões
3 D	três dimensões
ACQ	angiografia coronária quantitativa
ALM	área luminal mínima
AMS	área mínima do stent
ATC	angioplastia transluminal percutânea
DA	artéria descendente anterior
DG	ramo diagonal
DLM	diâmetro luminal mínimo
EBC	European Bifurcation Club
EUA	Estados Unidos da América
ET AL.	e outros
ECG	eletrocardiograma
FIG.	figura(s)
ICP	intervenção coronária percutânea
IAM	infarto agudo do miocárdio
KB	<i>kissing-balloon</i>
MIN.	minuto(s)
PLT	perda luminal tardia
RFF	reserva fracionada de fluxo
RIS	reestenose intra-stent

RL	ramo lateral
RLA	revascularização de lesão-alvo
SEG.	segundo(s)
SF	stent(s) farmacológico(s)
SKS	<i>simultaneous kissing stents</i>
SVA	suporte vascular absorvível
TS	trombose intra-stent
TCE	tronco de coronária esquerda
TCO	tomografia de coerência ótica
TS	trombose intra-stent
USIC	ultrassom intracoronário
VP	vaso principal
VS.	versus

## RESUMO

Zukowski, CN. *Stent dedicado para bifurcação BiOSS LIM: análise comparativa de imagem com angiografia quantitativa, tomografia de coerência óptica e ultrassom intracoronário* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, SP; 2018. 127 págs.

Os métodos de imagem de angiografia coronária quantitativa (ACQ), tomografia de coerência óptica (TCO) e ultrassom intracoronário (USIC), são comumente utilizados na avaliação do desempenho e eficácia de dispositivos coronários. Entretanto, eles diferem grandemente em relação ao modo de aquisição das imagens, perfil, resolução, método de análise e interpretação, e custos. O objetivo desta análise foi avaliar a correlação e a concordância dos métodos de imagem de avaliação de eficácia tardia em lesões de bifurcação coronária tratadas com um stent farmacológico (SF) liberador de sirolimus BiOSS LIM dedicado para bifurcação. A hipótese testada foi que as dimensões luminais tardias, conforme determinado pelas análises de ACQ, TCO e USIC, apresentariam alta correlação e concordância em termos de métricas de eficácia na avaliação subsegmentar do vaso principal de lesões de bifurcação coronária tratadas com estratégia provisional com um SF dedicado. Entre Janeiro de 2016 e Fevereiro de 2017, 35 pacientes (36 lesões) portadores de lesões de bifurcação coronária *de novo* (excluindo tronco de coronária esquerda) foram submetidos a tratamento de intervenção coronária percutânea com estratégia provisional com SF dedicado para bifurcação. Cerca de 41% das lesões apresentavam morfologia complexa, com comprometimento significativo dos dois ramos. Durante o procedimento, 25% receberam stent no ramo lateral (RL), e fluxo final TIMI 3 foi obtido no 2 ramos em todos os casos. No reestudo protocolar aos 9 meses, realizado em 100% dos casos, a perda tardia do lúmen (PTL) no VP e RL foram, respectivamente, 0,29 mm e 0,18 mm. Considerando os subsegmentos intra-stent proximal, carina e intra-stent distal no VP, a PTL foi 0,23 mm, 0,29 mm e 0,33 mm, respectivamente; já a área mínima do lúmen (AML) pelo TCO e USIC foram, respectivamente, 8,60 mm<sup>2</sup> e 5,68 mm<sup>2</sup>, 8,18 mm<sup>2</sup> e 5,32 mm<sup>2</sup>, e 6,29 mm<sup>2</sup> e 3,99 mm<sup>2</sup>. Pelo método de *Pearson*, a TCO e o USIC demonstraram correlação para as medidas de AML ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,05$ ; concordância pelo coeficiente de *Lin* = 0,38) no segmento intra-stent e área mínima do stent ( $r = 0,79$ ; concordância = 0,77). Já a ACQ não demonstrou correlação significativa com os métodos invasivos na avaliação de dimensões luminais coronárias tardias em lesões de bifurcação tratadas com SF dedicado.

**Descritores:** Lesão em bifurcação coronária, ultrassonografia, tomografia, angioplastia transluminal percutânea, aterosclerose coronária, stents farmacológicos

## SUMMARY

Zukowski, CN. *BiOSS LIM dedicated stent for bifurcation: análise comparativa de imagem com angiografia quantitativa, tomografia de coerência ótica e ultrassom intracoronário* [thesis]. São Paulo: Institute Dante Pazzanese of Cardiology, Associate Entity of the University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2018. xxxp

Imaging methods such as quantitative coronary angiography, optical coherence tomography (OCT) and intravascular ultrasound (IVUS), are commonly used for the evaluation of performance and efficacy of coronary devices. However, they differ greatly in relation to imaging acquisition protocol, profile, resolution, analysis and interpretation method, and costs. The objective of this analysis was to evaluate the correlation and agreement of imaging methods for late efficacy evaluation in coronary bifurcation lesions treated with the BiOSS LIM dedicated bifurcation drug-eluting stent (DES) coated with sirolimus. The tested hypothesis was that late luminal dimensions, as determined by QCA, OCT and IVUS analysis, would present high correlation and agreement in terms of efficacy metrics in the subsegmental evaluation of the main vessel (MV) of coronary bifurcation lesions treated by provisional strategy with a dedicated DES. Between January 2016 and February 2017, 35 patients (36 lesions) with *de novo* coronary bifurcation lesions (excluding left main) underwent percutaneous coronary intervention treatment with provisional strategy with dedicated bifurcation DES. About 41% of lesions presented with complex morphology, with significant compromise of both branches. During procedure, 25% received stent in the side branch (SB), and final TIMI 3 flow was obtained in both branches in all cases. At the protocol-mandated re-evaluation at 9 months, performed in 100% of cases, late lumen loss (LLL) at MV and SB were, respectively, 0.29 mm e 0.18 mm. Considering the MV proximal in-stent, carina and distal in-stent subsegments, LLL was 0.23 mm, 0.29 mm and 0.33 mm, respectively; as for minimum lumen area (MLA) by OCT and IVUS, results were 8.60 mm<sup>2</sup> and 5.68 mm<sup>2</sup>, 8.18 mm<sup>2</sup> and 5.32 mm<sup>2</sup>, and 6.29 mm<sup>2</sup> and 3.99 mm<sup>2</sup>, respectively. By Pearson method, OCT and IVUS demonstrated high correlation for MLA ( $r = 0.75$ ;  $p < 0.05$ ; agreement by the *Lin* coefficient = 0.38) at the in-stented segment and minimum stent area ( $r = 0.79$ ; agreement = 0,77). As for QCA, there was no significant correlation with invasive methods for the evaluation of coronary luminal dimensions in bifurcation lesions treated with dedicated DES.

**Descriptors:** Coronary bifurcation lesions, ultrasonography, tomography, percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary atherosclerosis, stents farmacológicos.





# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 Lesões de Bifurcação Coronária**

Uma lesão de bifurcação coronária é aquela que ocorre em um local de divisão de um vaso coronário epicárdico maior. Este local apresenta-se facilitador ao desenvolvimento de placas ateroscleróticas, resultado do fluxo turbulento promotor de estresse endotelial pró-aterogênico próprio deste sítio anatômico (Thomas M et al. 2006).

Para melhor compreensão da predisposição destes sítios em desenvolver aterosclerose, é necessário aprofundar-se em princípios anatômicos, fisiológicos e físicos. A circulação coronária é desenvolvida em uma relação morfológica e funcional de acordo com a hipótese de mínimo custo energético (Kassab GS, 2005; Kassab GS, 2007).

### **1.1.1 A bifurcação e o padrão de ramificação coronária**

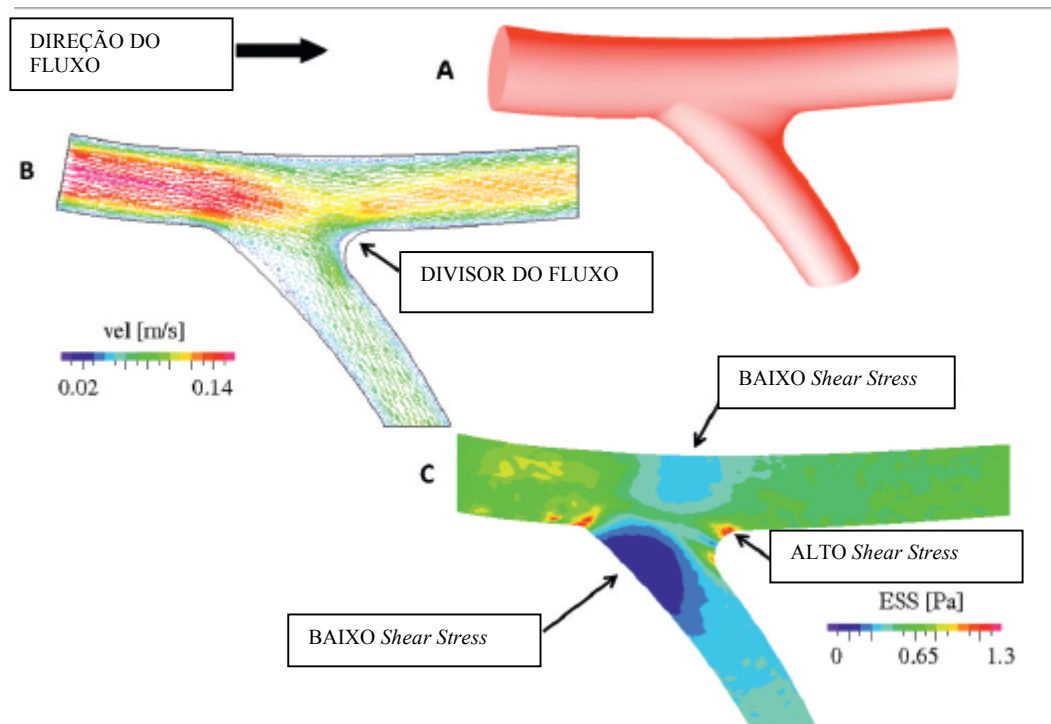
Os vasos epicárdicos têm uma função distributiva, enquanto os ramos intramurais têm função de entrega do fluxo sanguíneo aos tecidos irrigados. A área coronária e a velocidade do fluxo são constantes nas coronárias epicárdicas. Já nas intramurais, a área vascular total vai aumentando no sentido distal, ao contrário da velocidade do fluxo, que reduz, a fim de facilitar a perfusão capilar-tecidual.

Quando se analisa o padrão de ramificação das coronárias epicárdicas, verifica-se a distribuição assimétrica de ramificação, tal qual descrito através da lei de Murray:  $D1^3 = D2^3 + D3^3 (+ \dots + \dots)$ , onde D1 é o vaso principal (VP) e D2 e D3 os vasos secundários (Sherman TF, 1981). Esta lei tem sido recentemente modificada por Kassab e Huo (Huo Y, 2009) e Finet. Este último teve sua fórmula validada em estudo com ultrassom intracoronário, com acessível aplicabilidade na prática rotineira diária em avaliação de lesões coronárias de bifurcação: Diâmetro do vaso principal = (diâmetro do ramo secundário 1 + diâmetro do ramo secundário 2) x 0,678. (Finet G et al, 2007).

Como aplicações práticas desta complexa estrutura anatômica e funcional temos: não existe um decréscimo linear do diâmetro proximal para distal na árvore coronária; o diâmetro de um vaso principal reduz-se abruptamente após a emergência de um ramo lateral (RL); uma bifurcação coronária não tem dois, e sim três segmentos com diâmetro e fluxo distintos: um vaso principal proximal, um ramo lateral e um vaso principal distal. 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, a retração elástica e espasmo observados nessa localização. (Costa RA et al, 2010).

### **2.1.8 Dinâmica do fluxo na bifurcação coronária e promoção de aterogênese**

A bifurcação, por suas particularidades anatômicas descritas, promove um desvio do curso do fluxo sanguíneo linear do vaso principal proximal. A força da inércia promove um movimento centrífugo do sangue, que por sua vez, promove um novo gradiente de velocidade ao fluxo coronário. Uma velocidade maior ocorre na parte interna dos vasos que se continuam à carina (centro da bifurcação), enquanto que a velocidade do fluxo é menor na porção externa destes vasos. (Finet et al, 2010). Deste modo, a carina age como um divisor de fluxo, fazendo com que as paredes arteriais em direto contato com ela apresentem baixo gradiente de velocidade de fluxo na parede vascular (*low wall shear stress*) com áreas de recirculação (fig. 1). Particularmente as células endoteliais são muito suscetíveis ao gradiente de fluxo por sensibilidade dos mecanorreceptores de seu citoesqueleto. Esta suscetibilidade das células endoteliais ao baixo *Shear Stress* promove a formação de processo aterogênico na bifurcação coronária.



**Figura 1.** Modelo de fluxo em bifurcação coronária. A) O modelo de bifurcação coronária respeita a geometria fractal. B) Mapa da velocidade de fluxo com a ação de um divisor de fluxo (força da inércia). C) Mapa do *Shear Stress*, mostrando que o gradiente de velocidade de fluxo varia de acordo com a região da bifurcação (adaptado de Finet et al, 2010).

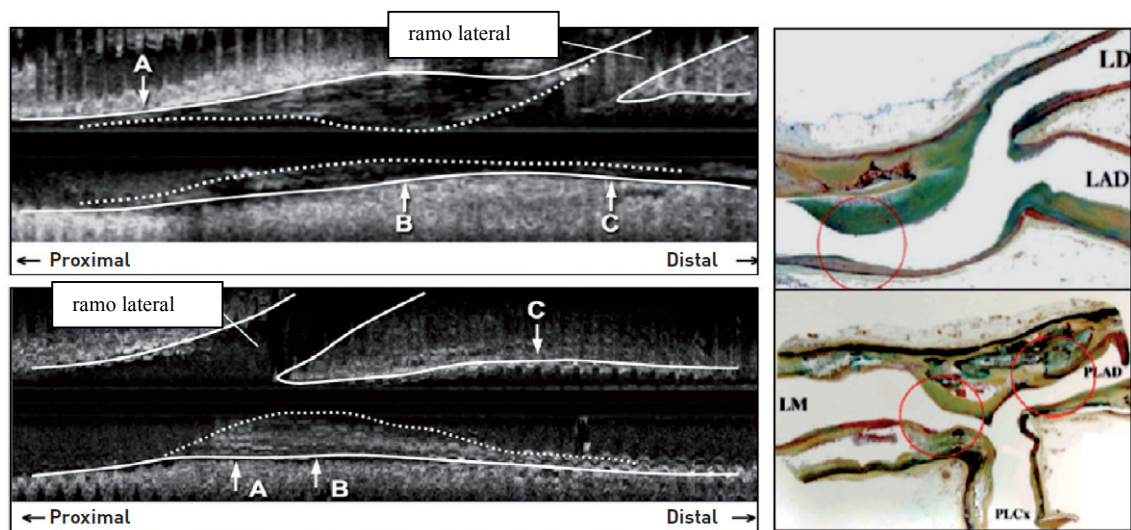
A queda do gradiente de fluxo na parede arterial induz a síntese de marcadores celulares pelo endotélio, como angiotensina-2, endotelina-1 e fator de crescimento tecidual, que por sua vez promovem alterações geométricas, apoptóticas, e pró-trombóticas no endotélio, com formação de áreas desnudas que serão sítio de migração celular e adesividade plaquetária. (Traub O & Berk BC, 1998).

A consequência destes achados é que a bifurcação coronária é um sítio favorável ao processo ateromatoso devido às alterações à velocidade e direção do fluxo coronário. A formação de placa na carina e os ramos adjacentes a ela, promovem o crescimento e expansão da placa distalmente,

em um processo retroalimentado. Na placa aterogênica que se desenvolve na porção proximal dos ramos adjacentes à carina, a velocidade do fluxo é alta nas regiões de desenvolvimento de placa, diminuindo o gradiente de velocidade nesta região. No entanto, a velocidade do fluxo fica ainda mais baixa nas regiões distais à formação da placa, formando-se um gradiente de fluxo significativo e conseqüentemente baixo *shear stress* distal a mesma. (Gijssen FJ et al, 2008).

O tipo de *shear stress* (baixo ou oscilatório) também pode influenciar na vulnerabilidade da placa aterogênica em formação. O tipo baixo, mais que o oscilatório, promove a migração de macrófagos, inclusões lipídicas e síntese de metaloproteinases, com redução do colágeno local, alterações essas promotoras da instabilização e ruptura da placa aterogênica. (Cheng C et al, 2006).

Análises post-mortem têm comprovado estes pressupostos teóricos. Em um estudo, 26 bifurcações foram avaliadas de 18 pacientes que morreram devido à doença coronária. A parede lateral dos vasos incluídos no sítio de bifurcação apresentavam placas significativamente mais desenvolvidas que áreas divisoras do fluxo (fig. 2). Além de maior prevalência de formação e desenvolvimento da placa, as áreas laterais demonstravam placa com maior conteúdo de centro necrótico, denotando serem locais de maior instabilidade e ruptura. (Nakazawa G et al, 2010).



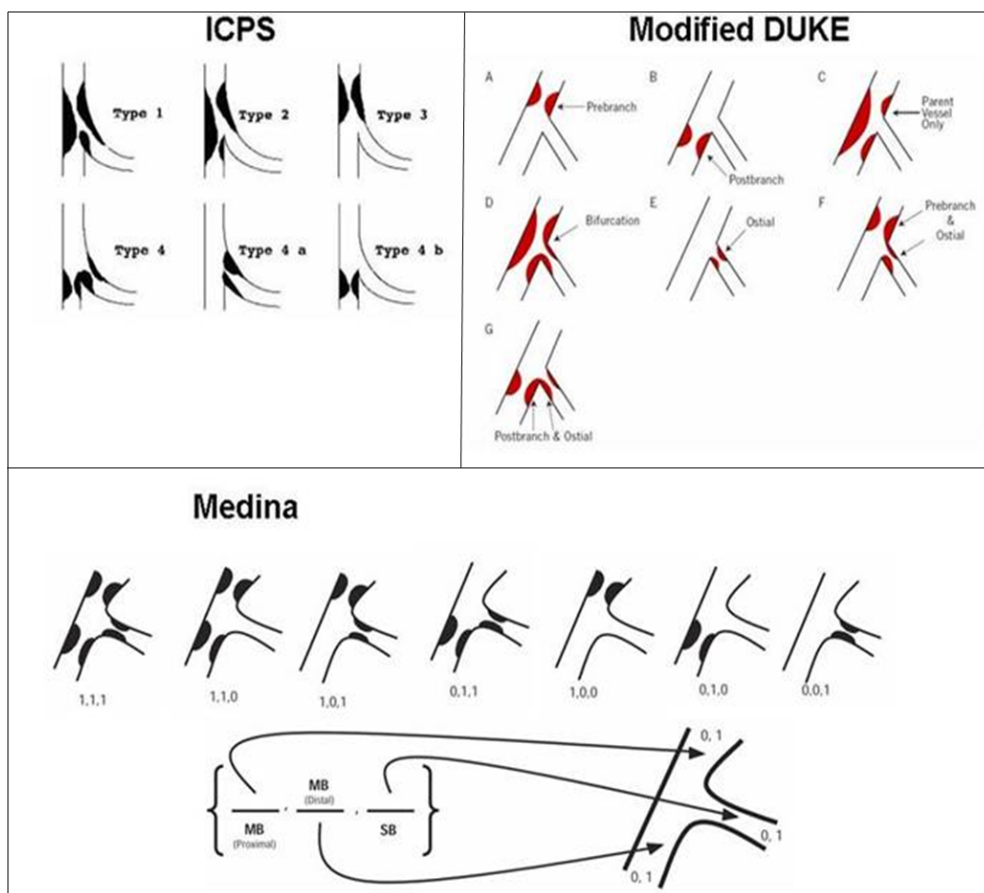
**Figura 2.** Placa de ateroma se desenvolvendo na bifurcação, com excessão na área divisora de fluxo (alto *shear stress*) (adaptado de The PCR-EAPCI Textbook – Percutaneous interventional cardiovascular medicine-Bifurcation lesions. Yves Louvard, Thierry Lefèvre, Marie-Claude Morice, 2014)

### 1.1.3 Termos e classificações das lesões ateroscleróticas de bifurcação

A lesão de bifurcação coronária é classicamente definida pela presença de estenose  $\geq 50\%$  dentro de 3 mm da carina, sendo que, ela pode comprometer um ou mais segmentos anatômicos incluindo o vaso principal (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). 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. (Costa RA et al. 2005).

Muitas classificações de lesões de bifurcação coronária foram propostas a fim de padronizar o discurso e 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. 3.



**Figura 3.** Classificações de lesões de bifurcação coronária. ICPS (*Institut Cardiovasculaire Paris Sud*) (quadrante superior esquerdo); também conhecida como *classificação de Lefèvre* (Lefèvre et al, 2000); Modified DUKE (Sianos G 2005) (quadrante superior direito), traduzida por *classificação de DUKE modificada*; e *classificação de Medina* (Medina et al, 2006) (metade inferior), onde MB = main

branch (vaso principal) e SB = side branch (ramo lateral). (Adaptado de Costa RA,2011).

Estas classificações, no entanto, não contemplam alguns elementos anatômicos e morfológicos fundamentais, que já mostraram valor prognóstico na intervenção coronária percutânea (ICP) e são essenciais para realizar uma descrição acurada 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* (Medina et al, 2006), muito utilizada atualmente, 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. 155. As lesões de bifurcação verdadeiras são identificadas pelos tipos: 1-1-1, 1-0-1 e 0-1-1 da *classificação de Medina*, ou seja, lesões com acometimento do vaso principal e do ramo lateral. Este sistema de classificação foi amplamente incorporado na prática clínica desde a sua introdução em 2006, uma vez que ele diferencia-se das outras classificações pelo racional lógico e pela facilidade de memorização.



## 1.2 Tratamento percutâneo das bifurcações

### 1.2.1 Particularidades

As lesões de bifurcação coronária representam em torno de 20% das lesões submetidas à ICP. (Tsuchida K et al, 2007). Historicamente, a ICP em bifurcações tem sido associada a taxas de sucesso do procedimento relativamente baixas (< 90%) e altas taxas de reestenose binária angiográfica, e trombose precoce e tardia (Iakovou, 2007) (Zukowski et al, 2018) 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. (Meier B et al, 1984. Weinstein JS et al 1991. Melikian N 2003).

Sendo assim, algumas classificações consideram uma lesão de bifurcação aquela que carrega o potencial de oclusão de um RL. Neste sentido, o *European Bifurcation Club* (EBC) leva em conta também características individuais do paciente. Esta definição descreve a lesão de bifurcação como aquela adjacente a um ramo lateral significativo, ou seja, aquele ramo que se evita ocluir no contexto global do paciente que está sendo tratado, em relação a seus sintomas, localização da isquemia, função ventricular e visualização de vasos colaterais (Louvard Y et al, 2008). O

diâmetro do RL, por sua vez, tem relação direta com a massa de miocárdio perfundida. Quanto mais calibroso o ramo, maior a extensão de um infarto agudo do miocárdio consequente a sua oclusão. O risco desta oclusão ocorre principalmente devido ao fenômeno de desvio de placa (*plaque shifting*) do VP em direção ao RL, após a dilatação por cateter-balão ou implante de stent no VP (Mintz GS et al, 1996). No entanto, em algumas situações, demonstrou-se que mesmo com ausência de placa na carina, este risco de oclusão ainda existia, sendo denominada esta situação de desvio de carina (*carina shifting*), e atualmente se considera que ambas situações podem contribuir para a oclusão do RL (Koo BK et al, 2010).

Estes conceitos descritos têm como aplicação prática auxiliar na decisão de proteger ou não um RL com uma corda-guia, quando da realização de uma ICP, sendo considerada por alguns a definição de uma lesão de bifurcação aquela que se proteja o RL, mesmo sendo esta decisão muitas vezes subjetiva.

### **1.2.2 ICP por cateter-balão**

Desde que foi descrita a angioplastia transluminal percutânea por balão (ATC) por *Andreas Gruentzig* em 1977(Gruentzig AR,1981), a ICP têm sido uma opção de tratamento em diversos cenários clínicos e anatômicos da doença arterial coronária. A ICP das bifurcações é um tema de constante

evolução. Na era da ATC por balão, as altas taxas de revascularização da lesão-alvo (RLA), devido à retração elástica e remodelamento negativo do vaso (Mintz GS,1996), tornaram este tratamento pouco utilizado. Com o desenvolvimento de novas cordas-guias, balões de baixo perfil e novas técnicas, na década de 80, a utilização da ATC com balão ganhou espaço neste cenário.

Em 1984, foi descrita a técnica de pós-dilatação com *kissing-balloon* em procedimentos percutâneos de bifurcações, utilizando 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 (Meier B,1984).

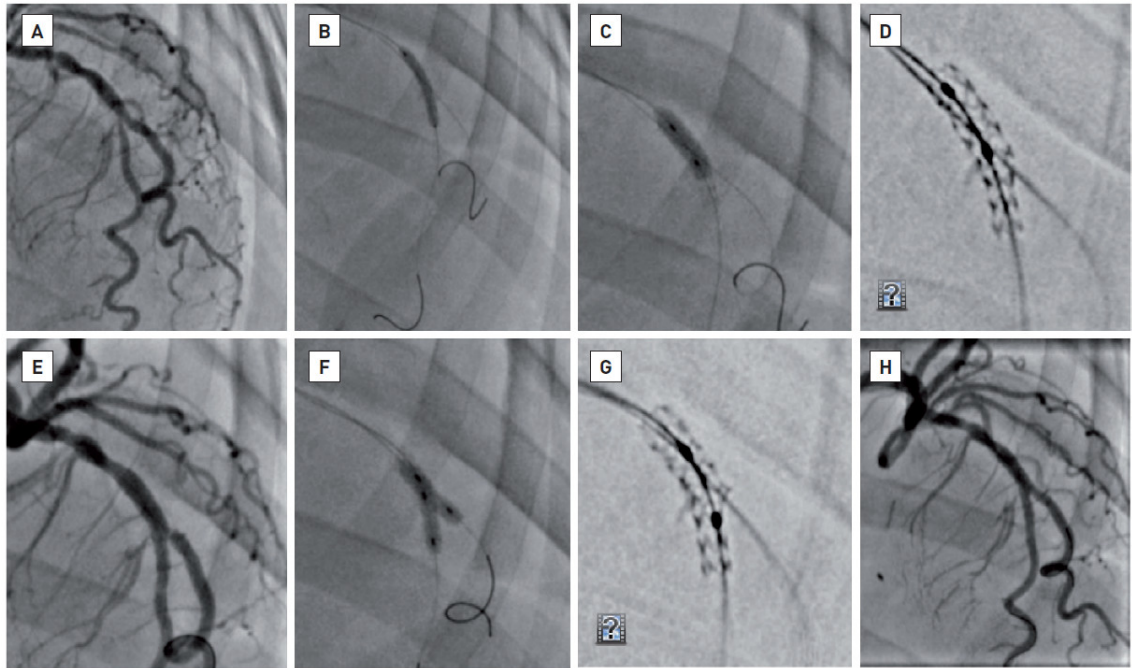
### **1.2.3 ICP com stents não-farmacológicos (SNF)**

Seguindo o advento dos cateteres-balão, os stents metálicos propiciaram, no início dos anos 90, o surgimento de várias técnicas para tratamento das lesões de bifurcação. Entre elas, o T stent tradicional e modificado, kissing stent(SKS), Cullotte e V stent (Colombo A et al, 1993; Carrie D et al, 1996; Chevalier B et al,1998.) Muitos autores dessas técnicas descreviam como necessária a realização de uma pós-dilatação simultânea com cateteres-balão posicionados no ramo principal e no ramo lateral(*kissing-ballon*), antes do implante do stent no RL. Observou-se que,

em muitos casos, esta técnica era suficiente para se obter um ótimo resultado angiográfico no RL, a despeito deste apresentar lesão. Desta maneira surgiu a estratégia provisional, sendo desnecessário o implante de stent no ramo lateral quando este se apresenta em bom resultado angiográfico após dilatação por cateter-balão (Lefèvre T et al, 2001; Pan M et al,2002) (Figura 4)

Mesmo que as técnicas com dois stents tenham contribuído para o desenvolvimento e aprimoramento da ICP em bifurcações, com incremento no sucesso do procedimento, a alta recorrência de reestenose ainda limitava a abrangência deste tratamento. Sendo assim, a maior parte dos estudos randomizados com SNF demonstraram a superioridade da ICP com stent único em relação às técnicas com dois stents (Lefèvre T et al, 2005).

Embora a técnica provisional seja mais simples, implique em procedimentos mais rápidos e com menor custo, complicações no ramo lateral como dissecação, oclusão e estenose residual significativa podem ocorrer, sendo necessário o implante do stent no RL, e tornando essa estratégia favorável nos casos menos complexos. Já com o advento dos stents farmacológicos (SF) , houve maior interesse na redefinição de estratégias com dois stents, em lesões de bifurcações com anatomia mais complexa.



**Figura 4.** Estrat\u00e9gia provisional t\u00edpica. A) Bifurca\u00e7\u00e3o Medina 0,1,0. B) Implante direto de stent no VP proximal direcionado ao VP distal, com di\u00e2metro do ramo distal, e enjaulando corda-guia protetora do RL. C) Otimiza\u00e7\u00e3o do VP com a t\u00e9cnica da p\u00f3s-dilata\u00e7\u00e3o proximal, com bal\u00e3o de curta extens\u00e3o e com di\u00e2metro do VP proximal. D) Realce fluorosc\u00f3pico bidimensional do stent. E) Controle angiogr\u00e1fico demonstrando estenose residual significativa no \u00f3stio do RL. F) T\u00e9cnica de p\u00f3s-dilata\u00e7\u00e3o simult\u00e2nea (*kissing-balloon*) com bal\u00f5es n\u00e3o-complacentes em di\u00e2metro nominal do VP e do RL. G) Realce fluorosc\u00f3pico do stent demonstrando a abertura de hastes em dire\u00e7\u00e3o ao RL. H) Resultado angiogr\u00e1fico final satisfat\u00f3rio. (Louvard Y et al,2014)

#### 1.2.4 ICP com SF

No in\u00edcio dos anos 2000, os SF come\u00e7aram a ser utilizados no tratamento das bifurca\u00e7\u00f5es, impactando em melhores resultados cl\u00ednicos e angiogr\u00e1ficos a m\u00e9dio e longo prazo (Colombo F et al, 2009). Al\u00e9m de promoverem a difus\u00e3o das t\u00e9cnicas de ICP com dois stents, os SF contribuíram para o surgimento de outras, em aprimoramento \u00e0s descritas, com o objetivo de se reduzir ainda mais as taxas de reestenose e trombose.

Dentre as estratégias de tratamento, importantes estudos foram publicados nesta época com as técnicas de crush (Colombo A et al,2003) e SKS(Sharma SK et al,2004).

Em 2004, Antonio Colombo publicou o primeiro estudo robusto randomizado comparando uma estratégia provisional com uma estratégia utilizando dois stents(T stent) na era dos stents farmacológicos(Colombo A et al,2004). O stent utilizado foi o SF de 1ª geração liberador de sirolimus. A estratégia provisional foi superior em termos de redução de reestenose. No entanto, a análise por intenção de tratar foi afetada pelo significativo cruzamento de pacientes elencados no grupo provisional que necessitaram de um implante de stent no RL, em virtude do resultado angiográfico desfavorável após o implante do stent no VP.

Os estudos clínicos randomizados que se seguiram a este tentaram responder importantes questões em relação ao tratamento percutâneo das lesões de bifurcação com SF. Entre as mais importantes cita-se:

1. Utilizar 1 ou 2 stents
2. Qual SF tem melhor eficácia e segurança
3. Necessidade ou não de KB final na estratégia provisional
4. Qual técnica é preferencial quando se decide por tratamento com 2 stents

### **1.2.5 ICP de bifurcações com um ou dois stents**

Alguns estudos randomizados compararam a estratégia provisional de se implantar um SF no VP com a estratégia de implante eletivo de um SF em VP e um SF em RL (Steigen TK et al,2006; Ferenc M et al, 2008; Colombo A et al,2009; Hildick-Smith D et al, 2010; Chen SL et al, 2011). Em sua maioria, não se observou uma clara vantagem da estratégia de dois stents sobre a provisional em relação a incidência de reestenose e revascularização da lesão-alvo. Este fato levou a questionamentos sobre a validade de se desenvolver e estudar técnicas de ICP programada com 02 stents em bifurcação. No entanto, a maior parte dos pacientes selecionados nestes estudos, não apresentavam bifurcações com lesões complexas, por exemplo, em ramos laterais calibrosos , se estendendo para além do óstio destes (Favero L et al.,2010) . Embora a estratégia provisional deva ser a preferível na maioria das lesões de bifurcação, estima-se que 20-30% dos pacientes com lesões neste território se apresentem com anatomia desfavorável à estratégia com stent único em ramo principal. Fatores como severidade da lesão, sua distribuição, extensão e presença de doenças concomitantes são fundamentais para a seleção correta de pacientes que possam se beneficiar de estratégia programada com 02 stents (Latib A & Colombo A,2008). Um dos fatores mais importantes para a escolha desta estratégia é o aspecto do RL. Logo, conclui-se que quando se considera a estratégia programada com 02 stents, o faz-se no escopo do tratamento da

lesão de bifurcação verdadeira, aquela que envolve o RL. Calibre > 2,5 mm, lesões severas que se estendam além do óstio(10-20 mm ou mais) e um ângulo desfavorável ao recruzamento da corda-guia após o implante do stent no VP são alguns fatores considerados preditores de estratégia programada com dois stents, uma vez que se utilizada a estratégia provisional nesses casos, haveria uma alta probabilidade de otimizar o resultado com o implante de um segundo stent (Latib A et al,2010).

#### **1.2.6 Resultados comparativos dos SF em bifurcações**

Na primeira metade dos anos 2000, os stents farmacológicos de primeira geração foram comparados em um pequeno estudo randomizado (Pan M et al,2007). Os pacientes com lesões de bifurcação tratados com o SF de 1ª geração liberador de sirolimus apresentaram menores taxas de perda luminal tardia, reestenose angiográfica e revascularização de lesão alvo do que os pacientes tratados com o SF de 1ª geração liberador de paclitaxel.

Com o advento dos SF de 2ª geração, um estudo observacional demonstrou superioridade destes comparados aos de primeira geração, em relação a desfechos clínicos (Costopoulos C et al.,2013).



### **1.2.7 Necessidade do KB final**

Postula-se que o KB final melhora os desfechos clínicos quando se escolhe realizar a ICP de bifurcação com técnica de dois stents. Esta técnica corrige a distorção e má-expansão dos stents, contribuindo para aposição e expansão completa dos stents no VP e RL (Ormiston JÁ et al.2004). Esta otimização do procedimento se traduz em redução de perda luminal tardia e reestenose (Ge L et al, 2005; Colombo A ,2009).

No entanto, seu benefício na estratégia provisional é incerto (Chen SI et al,2011; Gwon HC et al,2010; Rahman S et al, 2013) . Embora tenha se demonstrado a melhora dos parâmetros ultrassonográficos intracoronários com o KB final, neste grupo tratado com estratégia provisional, estes parâmetros otimizados não se traduziram em melhor impacto clínico (Young-Hak K et al, 2015).

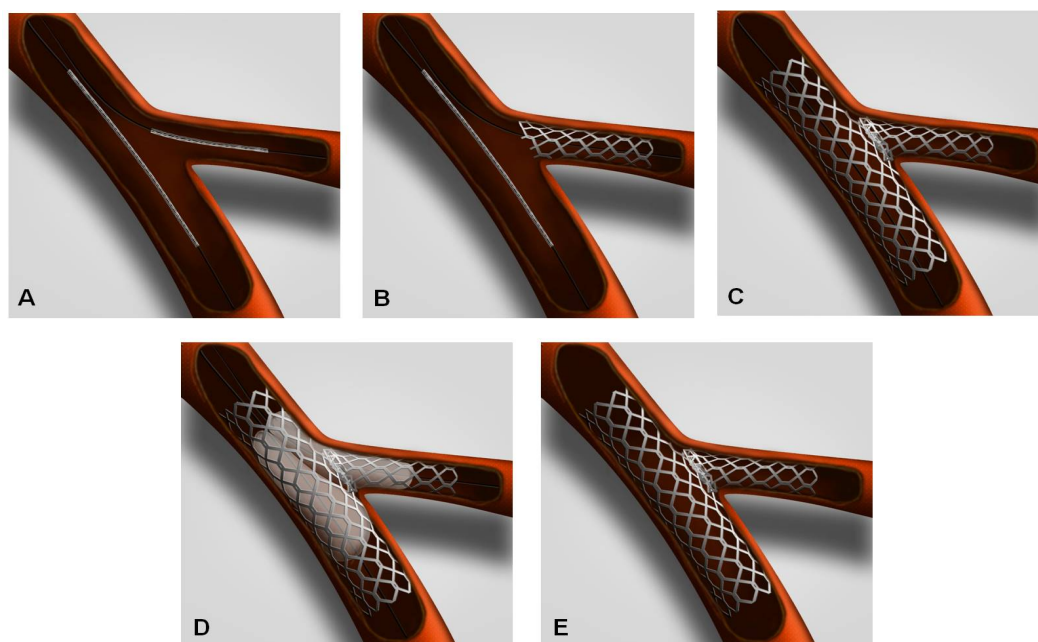
### **1.2.8 Comparação de técnicas de ICP com dois stents**

As evidências comparando as técnicas de ICP de bifurcações são limitadas, tornando precipitada qualquer conclusão sobre superioridade de uma em relação à outra.

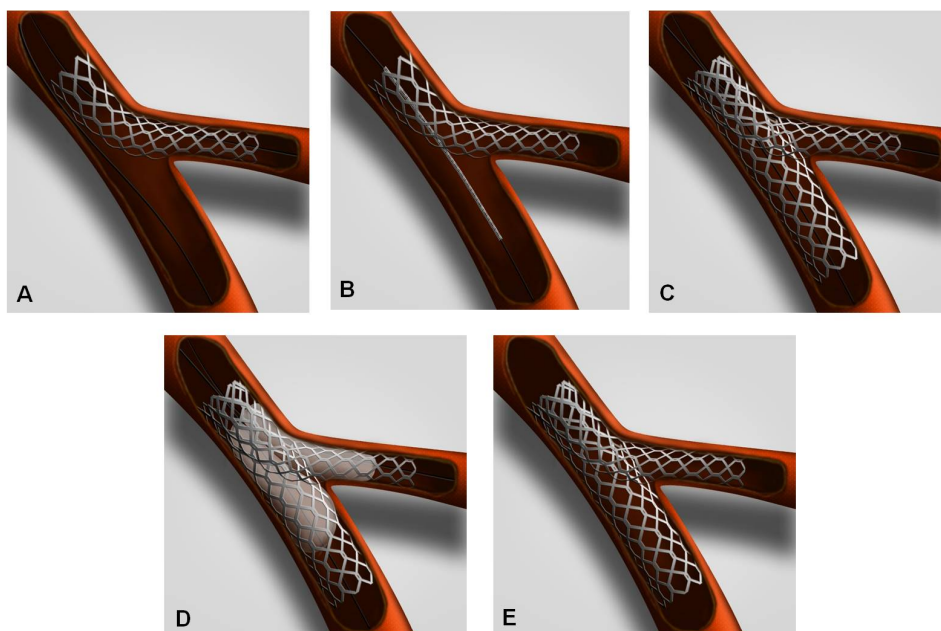
O único estudo robusto a comparar duas técnicas foi o Nordic II trial (Erglis A et al, 2009), que comparou a técnica de *crush* com a técnica de *culotte* ( fig 5 .e 6). Não houve diferenças em relação a eventos cardíacos maiores como morte, infarto agudo do miocárdio ou nova

revascularizaçãoaos 6 meses. No entanto, ao segmento angiográfico de 8 meses, houve menor reestenose angiográfica no grupo tratado com a técnica de *culotte* (4.5% vs 10.5% no RL,  $p=0.046$ ). Algumas críticas surgiram após a apresentação dos resultados deste estudo: houve menor taxa de KB final no grupo tratado com a técnica de *crush* (85% vs 92%  $p=0,03$ ), bem como esta técnica não foi realizada em dois passos como o recomendado por evidências recentes.

Sendo assim, na ausência de estudos que demonstrem superioridade em termos de desfechos clínicos de uma técnica em relação a outra, a seleção da técnica deve ser baseada na estabilidade do paciente no momento do procedimento, na anatomia da bifurcação, e , principalmente, na familiaridade e experiência do operador com a técnica(Latib A et al,2010).



**Figura 5.** 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.(Costa RA,2011)



**Figura 6.** 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. (Costa RA, 2011)

### 1.3 Métodos de imagem em bifurcações

#### 1.3.1 Angiografia Coronária Quantitativa(ACQ)

Em um procedimento de ICP, o diâmetro do vaso e o comprimento da lesão são usualmente mensurados por estimativa visual, com o auxílio do balão utilizado na pré-dilatação (diâmetro e comprimento conhecidos). Esta mensuração pode ser refinada com a adição da angiografia coronária quantitativa (ACQ), que por ser altamente acurada e reprodutível, provê

diversos parâmetros que são atualmente utilizados como desfechos substitutos em estudos clínicos (Reiber JH et al.,1985; Pocock SJ et al,2008).

No entanto, as medidas quantitativas de diâmetro e área de estenose, derivadas da análise bidimensional da ACQ, falha em prever o significado funcional das obstruções coronárias (Zijlstra F et al,1988). Este fato é ainda mais significativo nas lesões de bifurcação, nas quais a discrepância entre o diâmetro do vaso principal proximal e os ramos distais à carina leva a superestimação das lesões em ramos distais e subestimação nas lesões no VP proximal (Goktekin O et al, 2007).

Alguns softwares de análise bidimensional dedicados a bifurcação tem procurado minimizar esta discrepância, analisando separadamente o VP proximal e seus ramos distais (Lansky A et al, 2009). Outra modalidade quantitativa de mensuração, em crescente evolução, é a angiografia por reconstrução em 3D, com análise por softwares dedicados de ACQ (Ramcharitar S et al, 2009).

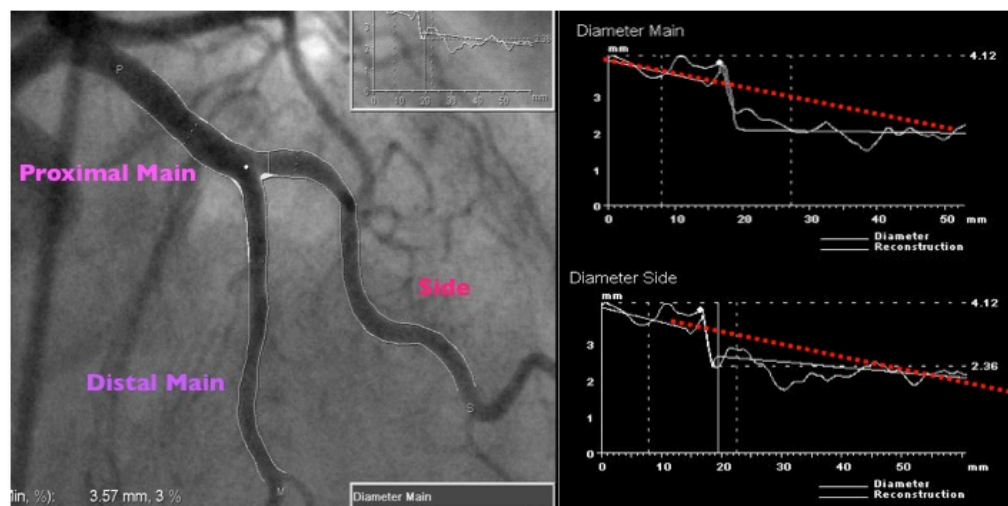
O primeiro requisito para se fazer uma análise fidedigna por QCA é a aquisição de imagens de boa qualidade. Isto tem particular importância nas bifurcações, aonde a visualização adequada do óstio do ramo lateral é muitas vezes desafiadora. Ao contrário das lesões menos complexas, nas quais o padrão de análise é feito por duas imagens ortogonais, nas lesões de bifurcação deve-se procurar uma incidência que promova mínima sobreposição de imagens dos vasos, mínimo encurtamento da lesão e máximo ângulo de abertura do ramo lateral (Lansky A et al, 2009). Ainda de

acordo com estes critérios, se a intenção é promover a reconstrução para análise em 3 D, mais uma ou duas projeções separadas por 30° são necessárias.

Desde os anos 80, publicações demonstraram uma discrepância em estimar o diâmetro de estenose visualmente, comparando-se à ACQ, em até 10%( Serruys PW et al, 1984). Com o propósito de avaliar a acurácia da estimativa visual de diâmetro de estenose em bifurcações, reuniu-se especialistas para avaliar 5 lesões de bifurcações de diferentes anatomias, angulações e gravidade de estenose. Apenas em um quarto das avaliações as medidas visuais foram corretas. Em metade das avaliações as lesões foram superestimadas, e em um quarto foram subestimadas.

O diâmetro de estenose do VP proximal em geral era subestimado, enquanto que do VP distal e do RL era superestimado (Girasis C et al, 2009). Esta discordância ocorre principalmente por superestimativa do diâmetro de referência distal e da gravidade da lesão em si, por não se levar em conta o degrau súbito de redução de calibre do vaso após a emergência do ramo lateral. Este fenômeno também é responsável pelo viés de interpretação de softwares de ACQ não dedicados à bifurcação. O perfil do diâmetro de referência, em uma coronária normal não é de uma linha decrescente ao longo do vaso, e sim, análogo a uma escada, na qual a cada emergência de ramo lateral ocorra um degrau de redução de calibre no VP (Figura 7). Deste modo, os softwares de ACQ em 2D dedicados à bifurcação são mais acurados que os não dedicados, sendo atualmente os

recomendados (Ishibashi Y et al,2014). Além disso, os programas que permitem a reconstrução do ACQ em 3D, melhoram ainda mais a acurácia das medidas luminais e da visualização das angulações dos ramos, além de permitirem projetar o melhor ângulo de projeção da bifurcação (Girasis C et al, 2013).



**Figura 7.** Os diâmetros de referência do VP não vão diminuindo em função linear como demonstrada a projeção na linha pontilhada vermelha do gráfico. Mas sim, este diâmetro apresenta uma queda brusca após a emergência do RL. (Adaptado de Serruys P, 2014).

### **1.3.1.1 Programas ACQ 2 D dedicados para bifurcação**

O desenvolvimento de algoritmos em softwares dedicados à bifurcação segue os seguintes princípios: mínima interação do usuário do programa em selecionar e processar os segmentos coronários a serem avaliados; edição mínima dos resultados processados automaticamente; tempo de análise curto; resultados acurados com mínimos erros aleatórios e sistemáticos e reporte final de resultados de fácil interpretação (Girasis C et al.2010).Dois programas dedicados são atualmente disponíveis: Qangio XA (Medis medical imaging systems,Leiden, The Netherlands) e Cardiovascular Angiography Analysis System (CAAS) (Pie Medical Imaging, Maastricht, TheNetherlands).

O programa Qangio XA(Lansky A et al, 2009) tem como característica básica a divisão da análise em dois modelos anatômicos de bifurcação: com formato em “T”, ou seja, com ângulo aberto entre o VP distal e o RL e com formato em “Y”, ou seja, com ângulo mais fechado entre o VP distal e o RL. De maneira geral, os contornos externos dos segmentos do vaso são definidos globalmente, sem interpolação com o RL. A partir disto, o programa calcula os parâmetros do RL conforme o formato da bifurcação. Já no programa CAAS (Ramcharitar S et al,2008), o primeiro passo é delinear os contornos à direita, à esquerda e ao centro da bifurcação. Uma

peculiaridade é a delimitação de um ponto de convergência ao centro da bifurcação, o que é chamado de polígono de confluência, que nada mais é do que um círculo que toca os limites convergentes dos ramos que compõe a bifurcação. Este polígono representa a menor região independente possível a se comportar diferente de um segmento de vaso isolado, para análise da ACQ. De maneira prática, esta região delimita a confluência da bifurcação, e fora dos limites dela, os segmentos podem ser analisados da mesma maneira que a ACQ convencional mensura os parâmetros de um vaso isolado (Figura 8).

Ambos os programas subdividem a bifurcação em diversos segmentos, e reportam seus resultados por segmentos. Esta segmentação facilita de maneira mais acurada o diâmetro luminal mínimo (DLM) e torna mais acessível o cálculo da perda luminal tardia (PLT).

Outra particularidade de um programa dedicado é sua correlação com as medidas de reserva fracionada de fluxo (RFF). Nas análises de ACQ em programas não dedicados à bifurcação, os valores de diâmetro de estenose no óstio de um ramo lateral eram discordantes dos valores de RFF, antes ou depois do tratamento com stent (Koo BK et al,2008). Mais recentemente, um estudo demonstrou uma correlação inversa estatisticamente significativa entre os valores de diâmetro de estenose e valores de RFF, adicionando validação in-vivo aos softwares já validados ex-vivo (Sarno G et al, 2010).



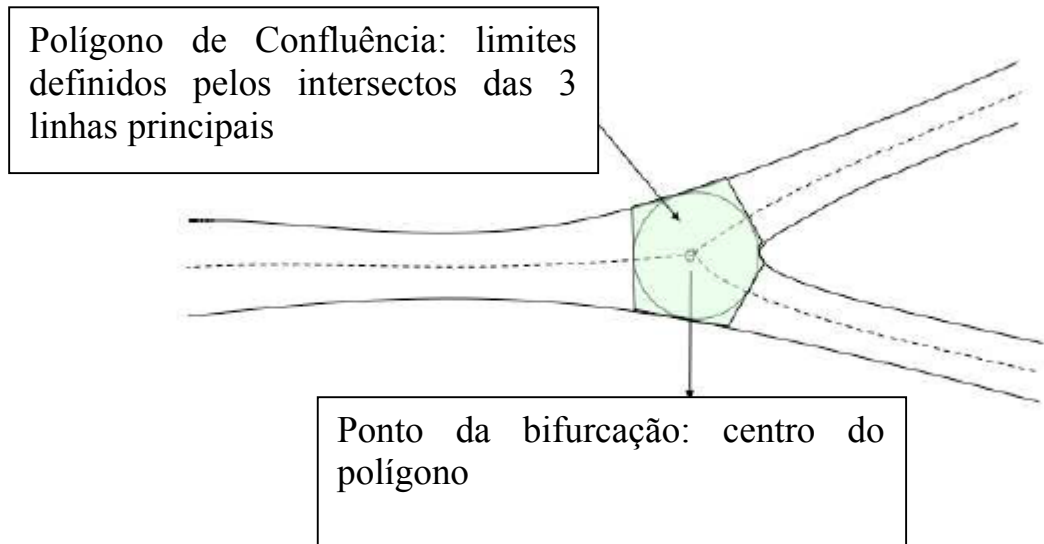


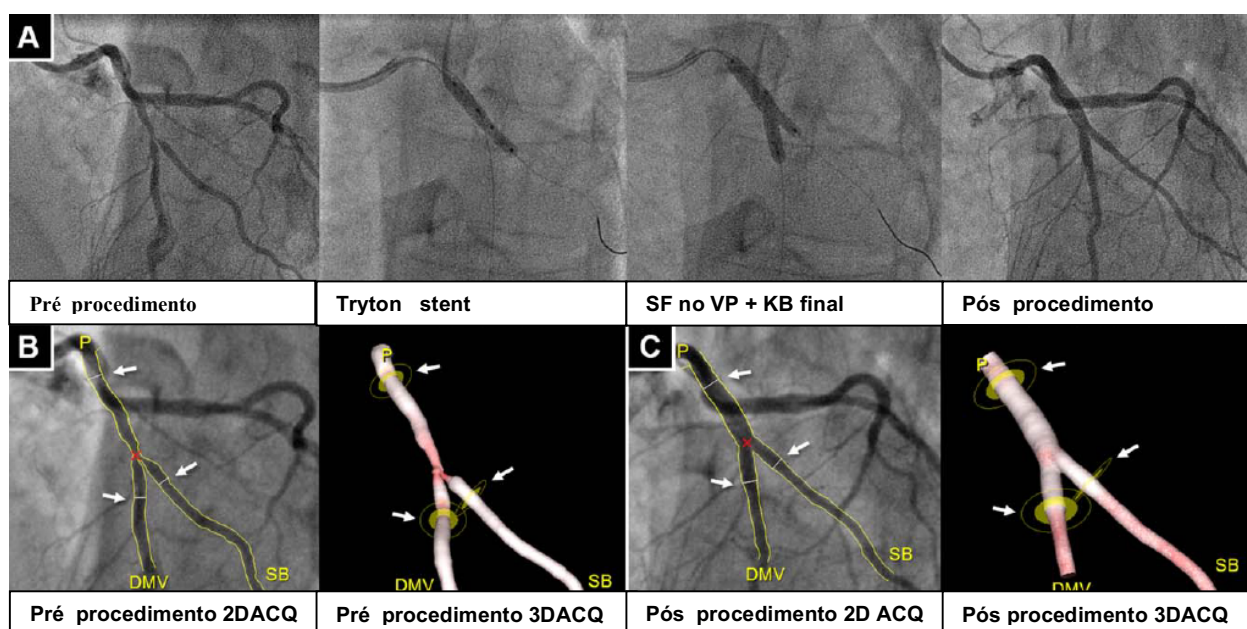
Figura 8: Polígono de confluência no sistema CAAS (adaptado de Ramcharitar,2008).

### 1.3.1.2 ACQ 3 D dedicada para bifurcação

A avaliação de lesões por ACQ 2 D pode ser limitada por alguns vieses como sobreposição de segmentos de vasos e encurtamento de lesões, que podem levar a análises imprecisas do diâmetro de referência do vaso, ângulo da bifurcação e extensão da lesão. O significado prático desta avaliação inadequada é a cobertura incompleta da lesão com os stents, levando ao uso adicional destes, uso de stents com comprimento maior que o necessário, enjaulamento de RL e aumento da incidência de reestenose (Gollapudi RR et al,2009; Tu S et al, 2010).

Nos últimos anos, programas de ACQ com reconstrução em 3 D tem sido desenvolvidos, integrando duas ou mais imagens de plano único a fim

de minimizar as limitações da ACQ 2 D. Estes programas não criam um modelo idêntico à bifurcação estudada, pois isto envolveria uma reconstrução computacional demorada, com impossibilidade de avaliação online. No entanto, são mais acurados que os sistemas de ACQ tradicionais na avaliação do diâmetro do vaso, extensão da lesão e ângulo de bifurcação (Schuurbiens JC et al, 2009).



**Figura 9.** ICP de bifurcação artéria descendente anterior(DA) e ramo diagonal(DG) utilizando um stent dedicado Tryton. Em A, a lesão envolvendo DA medial e DG ostial tratada com o stent dedicado direcionado ao ramo lateral. Depois através do stent, liberado um stent farmacológico no ramo principal, com bom resultado angiográfico final. Em B, ACQ em 2D e 3D delimitando o VP proximal e distal e o RL, como os limites aos stents implantados(Adaptado de Muramatsu et al,2015).

Mesmo assim, a quantificação acurada da lesões de bifurcação pela ACQ permanece desafiadora e frequentemente sub-ótima.

### **1.3.2 Achados do ultrassom intracoronário (USIC) nas lesões de bifurcação**

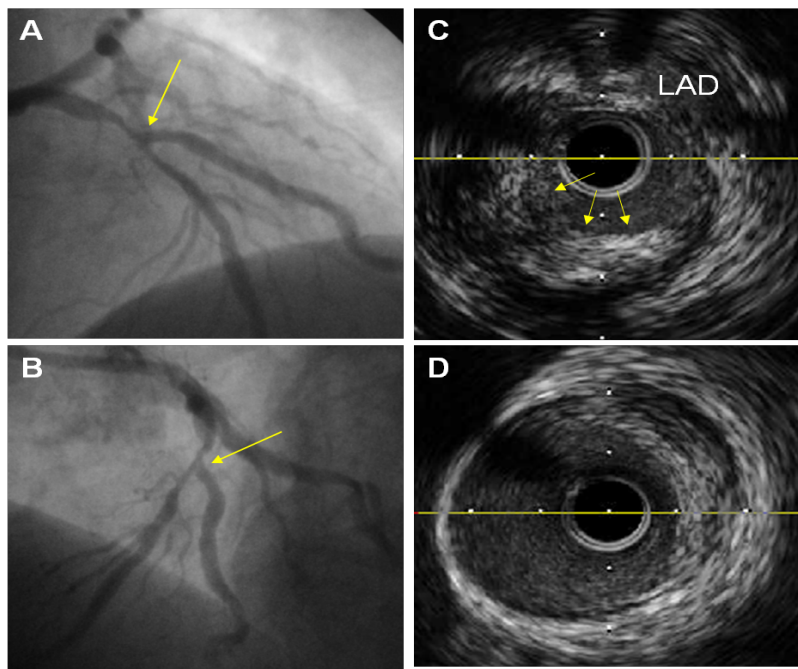
O USIC foi o primeiro método de imagem intravascular concebido a fim de superar algumas limitações da angiocoronariografia. Esta técnica tem proporcionado inúmeras evidências, não somente para entendimento da doença arterial coronária bem como para a evolução da ICP. Ao contribuir para o implante do stent de maneira otimizada, alcançou-se redução de complicações relacionadas à ICP, bem como simplificou-se o uso da terapia antitrombótica adjuvante (Colombo et al, 1995). O USIC tem sido particularmente útil ao guiar a ICP de lesões complexas, como as de bifurcação. Determinando a anatomia correta, auxiliando na escolha da estratégia de tratamento e avaliando o resultado final, com potencial impacto clínico agudo e a longo prazo.

#### **1.3.2.1 Análise pré-procedimento**

A análise do USIC na bifurcação antes da ICP provê informações importantes a respeito da distribuição heterogênea da placa aterosclerótica. Estas placas são localizadas geralmente no lado oposto à saída do óstio do RL, são mais concêntricas neste óstio e excêntricas ao se distanciarem deste. Tipicamente poupam a região divisora de fluxo, e se depositam de acordo com o ângulo de saída do RL. Nas saídas de ângulo agudo, se

depositam em direção à região interna da curvatura, enquanto que nas de ângulo obtuso, em direção a região externa (Badak O, et al,2003). Quando se avalia ainda o RL que se apresenta com lesão angiograficamente extensa, observa-se um remodelamento negativo em seu óstio, com a menor área luminal bem próxima à sua origem e com maior carga de placa em oposição à região divisora de fluxo (Costa RA et al,2013) . Dessa maneira, considera-se o USIC uma ferramenta útil no planejamento da estratégia de tratamento por ICP provisional ou com dois stents da lesão de bifurcação (fig. 10).

Após o implante do stent no vaso principal, durante uma ICP de bifurcação, pode ocorrer um desvio da carina e deslocamento de placa para o óstio do RL, promovendo estenose deste (Nakazawa G et al,2010). RL com >50% de estenose por placa difusa em seu óstio apresenta maior risco de oclusão durante uma ICP, enquanto que aqueles com <10% de carga de placa ostial raramente ocluem (Furukawa et al,2005).



**Figura 10.** 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(Costa RA,2010).

### 1.3.2.2 Análise pós-procedimento e seguimento tardio

OUSIC pode impactar positivamente o resultado de uma ICP em lesão complexa, cenário comum às lesões de bifurcação. Primeiramente, ao selecionar a estratégia correta e guiar a escolha da extensão e diâmetro do stent. Em segundo lugar, ao avaliar o pós-implante, e identificar áreas de má-expansão, má-aposição e cobertura incompleta da lesão (Mintz GS, 2007). E finalmente, avalia o óstio do RL após a estratégia provisional, bem como o resultado final em técnicas com dois stents.

Costa et al. reportaram os achados ultrassonográficos em pacientes tratados com a técnica de *crush* com análise de ultrassom no VP e no RL ao

final do procedimento. 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 (Costa et al,2005). Adicionalmente, outro estudo identificou mecanismos semelhantes 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 KB ao final do procedimento e 20% apresentaram reestenose no RL aos 6 meses. Digno de nota, 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 (Colombo et al, 2004). Em 2009, também foram publicados 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 (Hahn JY et al,2009). Em pacientes submetidos à estratégia provisional, por sua vez, oUSIC demonstrou que a realização do KB final contribui para uma maior simetria , maior área mínima e maior volume do stent do VP, quando comparada a dilatação isolada do RL (Rahman S et al, 2013).

OUSIC pode ajudar na escolha da estratégia de tratamento da bifurcação. Neste sentido, o estudo prospectivo, multicêntrico INSIDE I, 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(Costa RA et al,2008).

Apesar dos evidentes benefícios no impacto dos desfechos angiográficos com a realização de ICP de bifurcação guiada porUSIC, o impacto clínico desta estratégia é motivo de controvérsia na era dos SF, com ausência de estudos randomizados neste cenário. Park et al., avaliaram o impacto clínico a longo prazo da ICP guiada porUSIC em um registro de 758

pacientes. Em um seguimento de 4 anos, houve redução de mortalidade no grupo submetido à ICP de bifurcação guiada por USIC em comparação à angiografia somente. Esta diferença ocorreu principalmente pela redução de trombose muito tardia intra-stent no grupo tratado com controle por USIC. Outro estudo observacional avaliou 628 pacientes que foram submetidos à ICP com dois stents, um grupo guiado por USIC e outro por angiografia. A ICP guiada por USIC resultou em menor taxa de infarto agudo do miocárdio (IAM), reestenose intra-stent (RIS), trombose intra-stent(TS) tardia e mortalidade cardíaca (Chen SL et al,2013).

Embora ainda não tenha uma indicação de uso indispensável na ICP de lesões em bifurcação, em algumas situações o USIC pode ser uma ferramenta muito útil como: definir uma real estenose de uma “pseudoestenose” de um RL, causada por espasmo ou artefato neste ramo; guiar o implante ótimo de stent(s); como ferramenta de pesquisa; e, finalmente, pode ser utilizado sempre que houver qualquer dúvida em relação ao tratamento realizado, durante ou após a ICP, fornecendo por muitas vezes achados surpreendentes (Jang JS,2014).

### **1.3.3 Tomografia de coerência ótica (TCO) em bifurcações**

A TCO é um método de imagem invasivo que apresenta uma resolução 10 vezes maior que o USIC, e conseqüentemente apresenta uma visualização mais completa da localização e composição da placa aterosclerótica na bifurcação. Além disso, após a realização da ICP, a



resolução de 10 *um* avalia com mínima interferência de artefatos de imagem a expansão e aposição do stent implantado, bem como guia o recruzamento de um RL enjaulado (Di Mario C, 2010).

### **1.3.3.1 Análise do TCO pré-procedimento**

Uma vez que a escolha da estratégia correta para uma ICP de bifurcação tem impacto prognóstico, o TCO pode ser uma ferramenta de imagem muito útil nesta escolha, ao fornecer informações precisas sobre a distribuição e a carga da placa aterosclerótica na bifurcação. Além disso, tem a capacidade de identificar a placa vulnerável, o fibroateroma de capa fino, com maior risco de instabilidade e ruptura, e com localização mais frequente no óstio do RL, particularmente em seu anel proximal (Gonzalo N et al., 2009).

Em relação a determinação da área de estenose, o TCO pode apresentar alguns desafios, uma vez que a incapacidade de avaliação profunda do vaso pode alterar a acurácia da medida. As medidas luminiais do TCO são sistematicamente menores que do USIC (Yamaguchi T et al., 2008), e portanto, o valor de área luminal mínima (ALM) não pode ser simplesmente transposto para a análise por TCO, sob o risco de se superestimar uma lesão.

### **1.3.3.2 Análise do TCO para guiar a ICP na bifurcação e para seguimento tardio do procedimento**

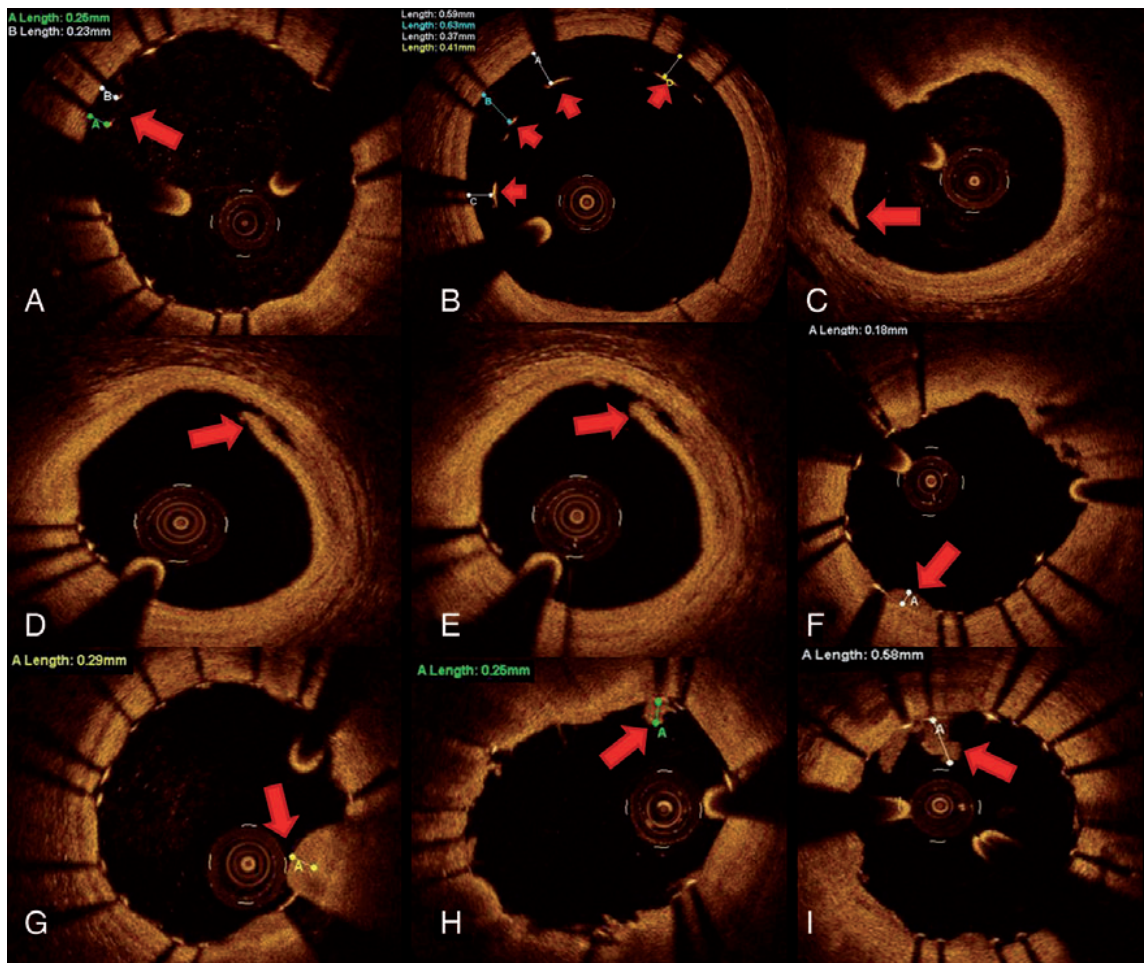
Durante e após a ICP de bifurcação, o TCO tem apresentado grande utilidade em reconhecer um implante inadequado do stent, modificar estratégias para otimização do resultado e avaliar a cicatrização do vaso-alvo, com impacto prognóstico. Estudos têm demonstrado que após o implante de um stent, muitos deles estão com suas hastes mal apostas, comumente em áreas de sobreposição de hastes, permanecendo por vezes após a pós-dilatação com alta pressão (Tanigawa J et al, 2008). A má-aposição, por sua vez, aumenta o risco de ocorrência de trombose intra-stent (Iakovou I et al.,2005). Além disso, o TCO é útil na demonstração de outras complicações como prolapso de placa, trombo intra-coronário e dissecções na borda do stent (Figura 11).

Além da correta visualização de aposição das estruturas do stent, o TCO é útil na avaliação da endotelização e cobertura das hastes no seguimento tardio, processo de grande importância nas bifurcações tratadas. Demonstrou-se em um estudo pioneiro, que neste local, há uma alta incidência de estruturas sem cobertura, ou cobertas com um endotélio fino, ou ainda, cobertas de trombos (Chen BX et al.,2008). O estudo ODESSA demonstrou que em pacientes submetidos à ICP de bifurcação com stents de primeira geração, existe um maior número de hastes mal apostas dentro do ramo lateral, nos pacientes tratados com stent eluído com paclitaxel, enquanto que naqueles tratados com stent com sirolimus o local mais

comum de má-aposição é no VP no lado oposto à emergência do óstio do RL, evidenciando que a arquitetura individual de cada dispositivo pode influenciar no padrão de expansão e aposição em uma bifurcação (Tahara S et al., 2010).

### **1.3.3.3 Análise com TCO 3 D**

O desenvolvimento da técnica de TCO por domínio de frequência promoveu maior qualidade e velocidade na aquisição das imagens, maior grau de penetração, com redução dos artefatos de motilidade e melhor resolução longitudinal, facilitando a análise das coronárias quando comparada a técnica de TCO por domínio de tempo. Esta nova técnica possibilitou a reconstrução em 3 D para melhor compreensão de lesões coronária complexas, em especial, das lesões de bifurcação (Karanasos A et al,2015). Neste cenário, a análise em imagens 2 D muitas vezes não são suficientes para a melhor compreensão da complexidade anatômica da bifurcação antes e após o implante do stent. Muitas vezes, não é possível realizar uma corrida com cateter de USIC ou TCO no RL após o implante do stent no VP. Com a reconstrução em 3 D, uma corrida adequada apenas no VP torna possível uma correta avaliação do óstio do RL, e da repercussão da estenose neste local após o implante do stent no VP (Onuma et al, 2015).

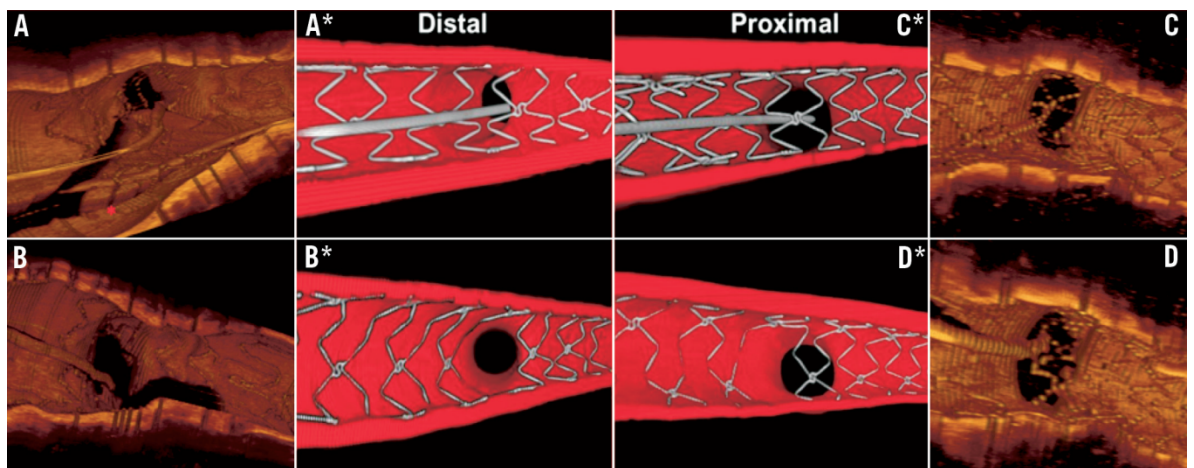


**Figura 11.** A e B representam stent com má-aposição menor e maior, respectivamente, em duas lesões diferentes. C representa uma dissecção menor pós implante de stent. D e E representam uma grande dissecção de borda de stent. F e G representam prolapso de placa menor e maior, respectivamente. H e I representam presença menor e maior de trombo intra-coronário. As figuras A até I representam 7 diferentes lesões de bifurcação tratadas com stent (Burzotta et al, 2013).

Uma importante aplicação prática da TCO 3D é orientar o recruzamento da corda-guia através das células distais de stent no VP que está enjaulando o óstio do RL(fig. 12). Isto minimiza o risco de empurrar as estruturas para dentro do VP, e cria a chamada “neocarina” ( Lassen JF et al,2014)(fig. 12).

O potencial benefício do TCO em guiar o recruzamento da corda-guia para o RL na ICP de bifurcação já foi demonstrado tanto com a tecnologia

em 2D como em 3D. Em um estudo (Alegria-Barrero E et al, 2012), demonstrou-se que em pacientes submetidos à ICP eletiva de bifurcação com estratégia provisional guiada por TCO, obteve-se um significativo menor número de hastes mal-apostas, quando comparados aos pacientes que foram tratados sem o uso da TCO (9,5% vs. 42,3%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ).



**Figura 12.** Avaliação da posição da corda-guia em um teste de bancada. Em A e A\*, o recruzamento para o RL através de uma célula distal, demonstrando em B e B\* a formação da neocarina. Em C e C\*, um recruzamento através de célula proximal, com consequente protusão de estruturas metálicas para dentro do VP. (Lassen JF et al., 2014).

#### 1.3.4 Correlação de métodos invasivos de imagem

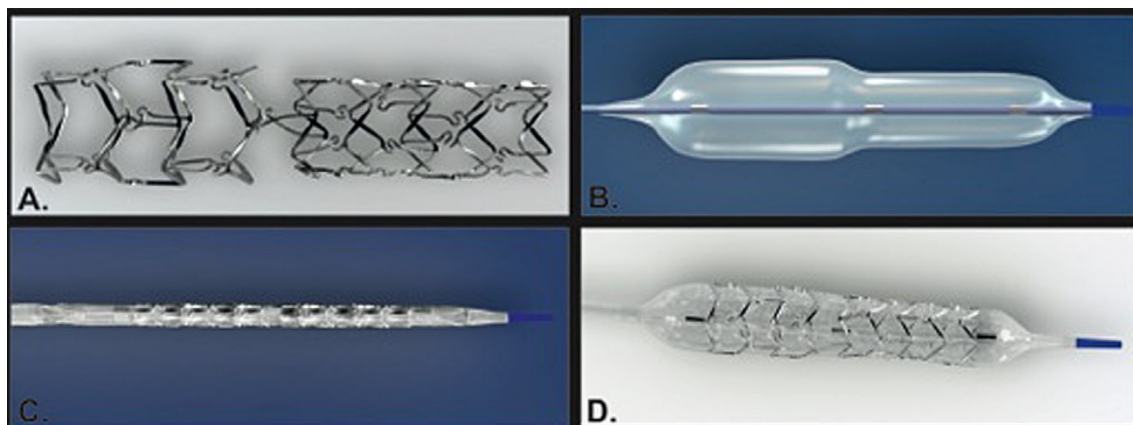
Diversos estudos têm procurado correlacionar os métodos de imagem invasiva intracoronária antes e após a realização de uma ICP. No entanto, pouca informação há quanto à correlação destes métodos nas lesões de bifurcação, antes e após seu tratamento com stents.

Com a evolução da modalidade de TCO por domínio de tempo (DT) para domínio de frequência (DF), detectou-se maior correlação de medidas dos vasos coronários antes e após a ICP, quando comparado ao USIC. No entanto, observam-se ainda algumas diferenças. Em um estudo, a TCO-DF demonstrou ser mais acurado na detecção de doença coronária nativa importante que o USIC (ALM=2.33 ± 1.56 mm<sup>2</sup> versus 3.32± 1.92 mm<sup>2</sup>, respectivamente, p < 0.001). Em relação ao diâmetro de referência dos vasos, as medidas foram semelhantes com TCO e USIC, antes e após o tratamento com stent . Já em relação às medidas de segmento após o implante do stent, a TCO demonstrou menor ALM bem como detectou de maneira mais acurada a hiperplasia neointimal, bem como a má-aposição e o prolapso tecidual quando comparada ao USIC. Não há dados sobre o percentual de lesões de bifurcação incluídas neste estudo (Bezerra HG et al, 2013).

## **2.0 Stent Dedicado para Bifurcação BiOSS LIM<sup>®</sup>**

Este stent balão-expansível dedicado à bifurcação para implante no VP, é composto por plataforma de aço inoxidável (espessura 120um) e coberto por polímero biodegradável composto de ácido lático e glicólico e recoberto por sirolimus. O polímero libera o sirolimus em processo controlado por tempo, de acordo com sua biodegradabilidade. O stent é composto por duas partes: uma proximal, mais calibrosa e uma distal, mais fina, que são conectadas entre si por duas estruturas de ligação. O sistema

de entrega possui 3 marcas(proximal, média e distal), que garante a liberação do stent no local ideal(Figura 13)( Vassilev D et al,2011).

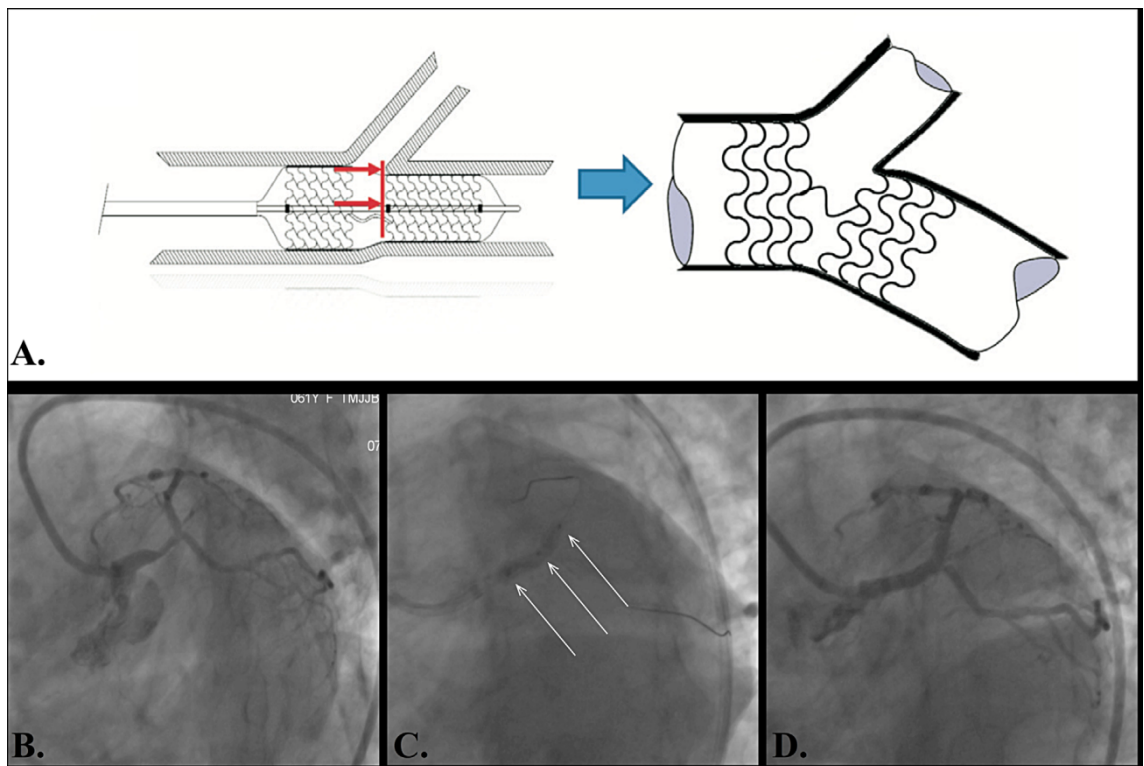


**Figura 13.** Stent BiOSS LIM®. A) Plataforma do stent e a diferença de diâmetro entre as porções proximal e distal. B) Balão Bottle®. C) BiOSS LIM® montado no balão Bottle®. D) Stent BiOSS LIM® durante implante.(Gil RJ et al., 2015).

O stent é montado em um balão semi-complacente com diâmetros diferentes, em porção proximal e distal, de acordo com as porções proximal e distal do VP. Desta forma, este stent dedicado é projetado para tratar o VP, e possui uma região com duas estruturas, sendo que apenas uma delas ficará no lado de saída do óstio do RL, permitindo um implante único deste stent, ou se necessário, um implante adicional de SF no RL (Técnica T provisional).

Em um registro com 60 pacientes, desenhado para avaliar a eficácia e segurança do dispositivo, alcançou-se uma taxa de sucesso do procedimento em 100% dos casos, com taxa de RLA de 8,3%, em uma população com angina estável e síndrome coronária aguda sem supradesnível de segmento ST. Em 23% dos casos houve necessidade de complementar o tratamento da bifurcação com implante de um SF no RL (Gil

RJ et al., 2015). Desta maneira, este dispositivo tem se demonstrado promissor no tratamento da bifurcação, incluindo lesões de tronco de coronária esquerda (TCE) distal, que muitas vezes apresentam uma disparidade marcante de diâmetro entre o VP e seus ramos(Figura 17).



**Figura 14.** Implante de um stent BiOSS LIM. A) Após a insuflação do balão, o stent BiOSS LIM se conforma de acordo com os diâmetros do vaso principal, antes e após a emergência do RL, bem como se adapta a curvatura e angulação do VP. B) Lesão em bifurcação distal de TCE. C) Implante de um stent 3.5 x 3.0 x 15 mm. D) Controle angiográfico após implante do stent(Gil RJ et al. 2015).



## **2. Objetivos e Hipótese**

### **2.1 Objetivos**

Os objetivos desta análise foram avaliar a correlação e a concordância dos métodos de imagem de avaliação de eficácia tardia para dispositivos coronários em lesões de bifurcação coronária tratadas com SF dedicado para bifurcação.

### **2.1 Hipótese**

A hipótese testada foi que as dimensões luminais tardias, conforme determinado pelos métodos de imagens angiográfico, tomografia de coerência óptica e ultrassonográfico, apresentariam alta correlação e concordância em termos de métricas de eficácia na avaliação subsegmentar do vaso principal de lesões de bifurcação coronária tratadas com SF dedicado para bifurcação.

### **3. Métodos**

#### **3.1 Desenho do Estudo**

Estudo prospectivo, não-randomizado, de braço único, envolvendo um (01) centro clínico que avaliou a correlação entre diferentes métodos de avaliação de imagem intracoronária, a saber, ACQ, TCO e USIC de um novo dispositivo dedicado para bifurcações desenhado para o tratamento de lesões de bifurcação coronária.

#### **3.2 População do estudo**

Pacientes com doença arterial coronária envolvendo um segmento bifurcado – definido pela presença de estenose > 50% dentre 3 mm do centro ou carina da bifurcação, com indicação clínica de intervenção coronária percutânea com stents metálicos. Um número máximo de 35 pacientes foi incluído em 1 centro no Brasil. Candidatos potenciais foram selecionados após a realização de cateterismo diagnóstico para a investigação da presença e/ou extensão de doença arterial coronária.

### 3.3 Critérios de inclusão

- Idade > 18 anos;
- Sintomas de angina estável ou síndrome coronária aguda (excluindo infarto do miocárdio com supra-ST), ou isquemia silenciosa – definida pela presença de prova funcional positiva para isquemia por meio de método não-invasivo ou invasivo, com indicação clínica de revascularização do miocárdio por intervenção coronária percutânea com o implante de stent(s) metálico(s);
- Presença de lesão de bifurcação coronária *de novo* localizada em vaso nativo com estenose > 50% envolvendo hum (01) ou mais segmentos da anatomia da bifurcação (exceto tipo 0,0,1 pela classificação de Medina);
- Vaso-alvo com medidas de diâmetro de referência no VP entre 3,25 e 4,50 mm (referência proximal) e entre 2,50 e 3,75 (referência distal), e  $\geq 2,0$  mm no RL, pela estimativa visual;
- Extensão da lesão até 20 mm no VP, que pode ser coberta proximalmente pelo mais longo stent bifurcado disponibilizado no estudo (23 mm), pela estimativa visual;
- Lesão de bifurcação coronária alvo apropriada para intervenção coronária percutânea com estratégia provisional;
- Candidato aceitável para cirurgia de revascularização do miocárdio;
- Acordo em participar de todas as avaliações de seguimento do estudo incluindo o reestudo angiográfico tardio;

- Obs.: o tratamento de doença multiarterial incluindo até duas (02) lesões-alvo é permitido, sendo que as lesões não bifurcadas devem ser tratadas com o stent(s) liberador de sirolimus Alex.

### **3.4 Critérios de exclusão**

- Infarto do miocárdio com supra-ST apresentando-se para intervenção coronária percutânea primária ou de resgate;
- Insuficiência renal, conforme determinada pelo *clearance* de creatinine < 45 mL / min. de acordo com a estimativa de Cockcroft-Gault ajustada para o peso corporal;
- Mulher com potencial para gravidez;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 30%;
- Intervenção percutânea prévia com qualquer stent(s) farmacológico(s);
- Lesão de bifurcação tipo 0,0,1 pela classificação de Medina;
- Localização no tronco de coronária esquerda;
- Presença de trombo;
- Reestenose intra-stent;
- Planejamento de técnica de stent duplo eletivo com implante primário de stent no RL;

- Anatomia coronária desfavorável para intervenção coronária percutânea;
- Contra-indicação ou qualquer condição clínica que impeça terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel prolongada (mínimo de 12 meses) após o procedimento índice;
- Expectativa de vida menor que 12 meses;
- Inabilidade em participar das avaliações clínicas e angiográfica durante o seguimento do estudo e/ou recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **3.5 Procedimento: técnica de implante do dispositivo**

O procedimento de intervenção coronária percutânea foi realizado de acordo com as diretrizes atuais. Considerando a abordagem técnica para intervenção percutânea em lesões de bifurcação tratadas com os stent farmacológico liberador de sirolimus dedicado, os seguintes passos foram recomendados:

- Cateter-guia tamanho: 5, 6 ou 7 French (a critério do operador);
- Passagem de corda-guia em ambos os ramos da bifurcação (corda-guia do RL a critério do operador);
- Pré-dilatação com cateter-balão da estenose do VP;
- Pré-dilatação do RL a critério do operador;
- Posicionamento do stent BiOSS (checado posição em pelo menos 2 projeções) seguido de implante do dispositivo assegurando uma

expansão completa do stent (recomendou-se utilização de pressão de insuflação discretamente maior que a pressão nominal por pelo menos 20 seg.);

- Pós-dilatação do stent BiOSS a critério do operador (recomendou-se utilização primária do cateter-balão dedicado Bottle, seguida de técnica de otimização proximal “POT” (“*proximal optimization technique*”) com cateter-balão não-complacente curto, quando necessário (a critério do operador);
- Avaliação do RL:
  - Quando estenose residual < 50%, fluxo TIMI 3 e ausência de dissecção → sem tratamento adicional → encerrado procedimento;
  - Quando estenose residual > 50% e/ou fluxo TIMI < 3 e/ou dissecção tipo A → insuflação simultânea com cateteres-balão (“*kissing-balloon*”) → re-avaliação;
  - Quando estenose residual > 70% e/ou fluxo TIMI < 3 e/ou dissecção > tipo A → tratamento adicional com o stent farmacológico não-bifurcado liberador de sirolimus Alex, seguido de pós-dilatação individual com cateter-balão em ambos os ramos seguido de *kissing-balloon* final.
- Em caso da presença de dissecção ou estenose residual importante ou doença obstrutiva localizada em um ou ambos os bordos além do stent BiOSS, recomendou-se o implante de stent(s) não-bifurcado Alex com sobreposição de hastes com o stent BiOSS.

No caso de intervenção coronária percutânea multiarterial, foi considerado:

- Foi permitida a realização de procedimento estagiado dentre os primeiros 30 dias após o primeiro procedimento;
- Se a segunda lesão-alvo é a lesão de bifurcação, os operadores seguiram as recomendações técnicas acima. No caso de lesão-alvo não-bifurcada, a intervenção coronária percutânea foi realizada de acordo com as diretrizes atuais, com o stent não-bifurcado liberador de sirolimus Alex;.
- A sequência de tratamento foi determinada a critério do operador, levando em consideração a condição clínica, gravidade da lesão e complexidade do procedimento.

### **3.6 Terapia antiplaquetária**

Em relação a terapia antiplaquetária, a aspirina foi prescrita na dose de 100-200 mg/dia em caso de uso crônico (> 7 dias) ou uma dose de ataque de 300-500 mg será administrada antes do procedimento. Para o tienopiridínico (clopidogrel), a dose de ataque de 300 mg foi realizada > 24 horas antes da intervenção ou 600 mg > 2 horas antes do procedimento. Após o procedimento, o uso de aspirina (100-200 mg/dia) foi prescrito por tempo indeterminado, e o clopidogrel (75 mg/dia) foi administrado por um período mínimo de 12 meses. Com relação à terapia antitrombínica durante o procedimento, a heparina intravenosa foi administrada na dose de 70-100 U/kg objetivando a manutenção de tempo de coagulação ativada > 250

segundos (> 200 segundos em caso de administração concomitante de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, a critério do operador).

### **3.7 Análises de ECG e Laboratório**

Um eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações foi obtido de rotina antes do procedimento, imediatamente após o procedimento e 24 horas após. Exames laboratoriais de rotina incluindo enzimas cardíacas (CPK e CK-MB e/ou troponina) foi obtido no pré-procedimento (< 72 horas), 18-24 horas pós-procedimento e, em caso de alteração das mesmas, diariamente até a alta hospitalar.

## **5. Desfechos**

### **5.1 Desfecho primário**

Correlação dos métodos de ACQ, USIC e TCO em termos de diâmetro do lúmen nos segmentos proximal e distal do vaso principal tratado com o stent dedicado BiOSS aos 9 meses.

### **5.2 Desfechos secundários**

1. Área mínima, média das áreas e volume de hiperplasia intimal dos segmentos proximal e distal do vaso principal tratado com o stent dedicado BiOSS aos 9 meses, conforme determinado pela análise de ultrassom intracoronário;



2. Área mínima, média das áreas e volume de hiperplasia intimal dos segmentos proximal e distal do vaso principal tratado com o stent dedicado BiOSS aos 9 meses, conforme determinado pela análise de TCO;
3. Perda tardia do lúmen do stent dedicado BiOSS, conforme determinado pela análise de ACQ;
4. Diâmetro mínimo do lúmen, % de estenose do diâmetro, e perda tardia do lúmen aos 9 meses nos subsegmentos da bifurcação, conforme determinado pela análise de ACQ dedicada para bifurcação;
5. Correlação dos métodos de ultrassom intracoronário e TCO em termos de área mínima do lúmen, área mínima do stent, média das áreas do lúmen e do stent, e volume do lúmen e do stent nos segmentos proximal e distal do vaso principal tratado com o stent dedicado BiOSS aos 9 meses;
6. Sucesso do procedimento;
7. Taxa de eventos cardíacos adversos maiores aos 9 meses.

## 6. Definições

- Sucesso angiográfico: definido como VP com estenose residual < 20%, fluxo TIMI 3 e ausência de dissecção, e RL com estenose residual < 70%, fluxo TIMI 3 e ausência de dissecção > tipo A ao final do procedimento, conforme determinado por análise angiográfica independente;
- Sucesso do procedimento: definido como sucesso angiográfico mais ausência de eventos cardíacos adversos maiores durante a hospitalização índice;
- Sucesso do dispositivo: definido pelo obtenção de posicionamento adequado do dispositivo dedicado BiOSS na anatomia da bifurcação, conforme determinado pela avaliação angiográfica independente;
- Morte: classificada como cardíaca ou não-cardíaca. Todas as mortes foram consideradas cardíacas a não ser que uma causa não-cardíaca pudesse ser claramente estabelecida por estudo clínico e/ou patológico.
- Infarto do miocárdio periprocedimento: definido de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (FERES, 2017) Terceira Definição Universal (“Third Universal Definition”), conforme previamente reportado: elevação de da isoenzima cardíaca CK-MB > 5 vezes o valor superior da normalidade dentre 48 horas após o procedimento.

- Infarto do miocárdio espontâneo: Infarto do miocárdio espontâneo relacionado a ruptura, ulceração, fissura, erosão ou dissecção de placa aterosclerótica, com conseqüente formação de trombo intraluminal em uma ou mais artérias resultando em diminuição de fluxo sanguíneo miocárdico ou embolização distal de plaquetas seguida de necrose de miócitos. Ocasionalmente, o paciente poder ter doença arterial coronária grave subjacente ou ausência de doença arterial coronária.
  - Relacionado a trombose de stent: detecção de oclusão do stent por angiografia coronária ou autópsia na vigência de isquemia miocárdica associada a elevação e/ou queda nos níveis de biomarcadores com pelo menos um valor acima do percentil 99° LSR.
  - Relacionado a cirurgia de revascularização do miocárdio: definido pela elevação nos níveis de biomarcadores > 10 vezes o percentil 99° do LSR em pacientes com níveis basais normais (percentil  $\leq$  99° do LSR). Adicionalmente, requer-se (i) ECG com nova onda Q patológica ou novo bloqueio de ramo esquerdo, ou (ii) documentação de nova oclusão de enxerto ou artéria coronária nativa, ou (iii) evidência de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de motilidade regional de parede miocárdica.
- Trombose de stent: definida de acordo com as proposições do *Academic Research Consortium (ARC)*:

- Definitiva: quadro clínico de síndrome coronária aguda com confirmação angiográfica ou anátomo-patológica de oclusão de stent implantado no vaso-alvo;
- Provável: ocorrência de morte súbita < 30 dias pós-procedimento índice ou infarto do miocárdio no território miocárdico correspondente do vaso-alvo tratado, sem confirmação angiográfica de oclusão de stent;
- Possível: qualquer morte inexplicada após 30 dias.
- As trombooses de stent ainda foram classificadas de acordo com a ocorrência temporal:
  - Precoce: < 30 dias – incluindo aguda (< 24 horas) e subaguda (1-30 dias);
  - Tardia: entre 30 dias e 1 ano;
  - Muito tardia: > 1 ano.
- Revascularização da lesão-alvo: definida como qualquer nova re-intervenção percutânea ou cirúrgica para a lesão-alvo. A revascularização da lesão-alvo guiada por isquemia é definida pela presença de: (i) estenose  $\geq 50\%$  na lesão-alvo na avaliação de seguimento do estudo, conforme mensurado por análise independente de angiografia coronária quantitativa, associada a sintomas de angina e/ou prova funcional positiva para isquemia por método não-invasivo ou invasivo, e (ii) estenose  $\geq 70\%$  na lesão-alvo na avaliação de seguimento do estudo, conforme mensurado por análise independente de angiografia coronária quantitativa.

- Revascularização do vaso-alvo: definida como qualquer nova re-intervenção percutânea ou cirúrgica para a vaso-alvo, incluindo lesão-alvo. A revascularização do vaso-alvo guiada por isquemia é definida pela presença de: (i) estenose  $\geq 50\%$  na lesão localizada no vaso-alvo na avaliação de seguimento do estudo, conforme mensurado por análise independente de angiografia coronária quantitativa, associada a sintomas de angina e/ou prova funcional positiva para isquemia por método não-invasivo ou invasivo, e (ii) estenose  $\geq 70\%$  na lesão localizada no vaso-alvo na avaliação de seguimento do estudo, conforme mensurado por análise independente de angiografia coronária quantitativa.

### **3.9 Coleta de dados e avaliações de acompanhamento**

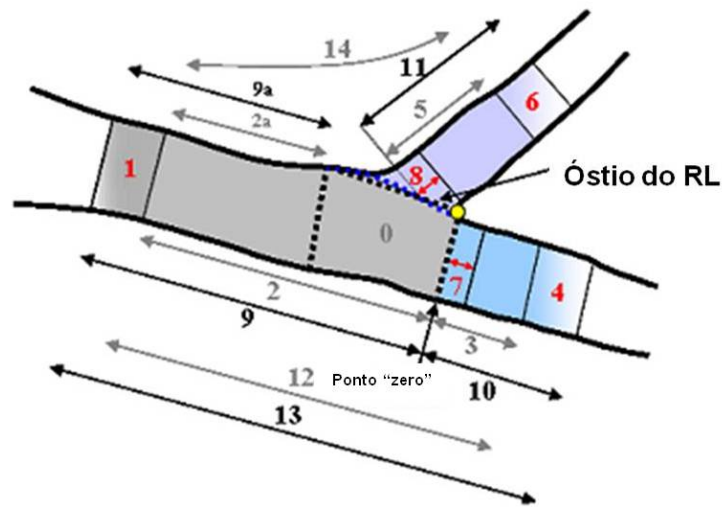
Os dados dos pacientes foram coletados incluindo características clínicas basais, dados do procedimento, dados angiográficos seriados incluindo o seguimento de 9 meses, dados de ultrassom intracoronário e tomografia de coerência ótica aos 9 meses, e avaliações clínicas aos 30 dias, e 9 meses. Em cada seguimento pré-estabelecido (visita médica ou contato telefônico), os pacientes (parentes eventualmente) foram questionados sobre a ocorrência de eventos adversos (desfechos) do estudo e outros eventos adversos sérios de acordo com os seguintes prazos: a) 30 dias ( $\pm 7$  dias), b) 9 meses ( $\pm 1$  mês). O estudo foi coordenado e conduzido pelo Centro de Dados do Cardiovascular

Research Center, São Paulo, SP, Brasil. Monitoramento independente foi realizado pelo Cardiovascular Research Center, São Paulo, SP, Brasil. Um Comitê de Eventos Clínicos (CEC) independente fez a classificação e adjudicação de todos os eventos adversos relacionados ocorrendo durante o período de acompanhamento do estudo, incluindo: desfechos clínicos pré-especificados e qualquer evento adverso sério inesperado fatal ou com risco de vida. Os membros do CEC não participaram da inclusão de pacientes como investigadores deste estudo. O CEC foi composto por 3 médicos incluindo cardiologistas clínicos e intervencionistas que não estão participaram do estudo. O CEC foi encarregado de desenvolver um critério específico para categorizar os eventos clínicos e desfechos do estudo, e foi responsável pela adjudicação dos desfechos clínicos reportados durante o período de duração do estudo.

## **7.0 Angiografia coronária quantitativa (ACQ)**

As análises de angiografia coronária quantitativa (ACQ) foram realizadas *off-line* por operadores experientes alheios aos dados do procedimento, por meio de um programa de computador validado e disponível comercialmente: QAngio® XA versão 7,3 (Medis medical imaging systems bv, Leiden, Holanda), o qual incorpora uma ferramenta para a realização de análise de ACQ segmentar dedicada para bifurcações coronárias. O cateter-guia, preenchido com contraste, foi usado para

calibração. Na ACQ pré-procedimento, a extensão da lesão 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 referências 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. 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 a estenose do diâmetro (ED) em porcentual no VP proximal, no VP distal e no RL:  $DE (\%) = [1 - (DML / DRV)] \times 100$ . Nas avaliações pós-procedimento e do seguimento protocolar aos 9 meses, 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 porcentual de ED foi reportado em uma série de regiões de interesse pré-definidas dentro dos segmentos do VP proximal, VP distal, como ilustrado na Figura 15.



**Figura 15.** Método de ACQ para bifurcações.

- 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<sup>a</sup>: 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 foi calculado como: DML pós-procedimento – DML pré-procedimento. A razão balão-artéria foi mensurada no VP e no RL, sendo calculada como: diâmetro máximo do balão / DRV. A perda tardia do lúmen representou a perda do DML no seguimento, sendo calculada como: DML pós-procedimento – DML tardio. A reestenose binária angiográfica foi definida pela presença de ED  $\geq$  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.

A área mínima luminal (ALM), foi calculada a partir do DML com a seguinte fórmula:  $3,14 \times (MLD/2)$ . Os parâmetros de ACQ foram reportados nos segmentos intra-stent e intra-segmento, incluindo o segmento intra-stent mais os 5 mm das regiões peri-stent proximal e distal.

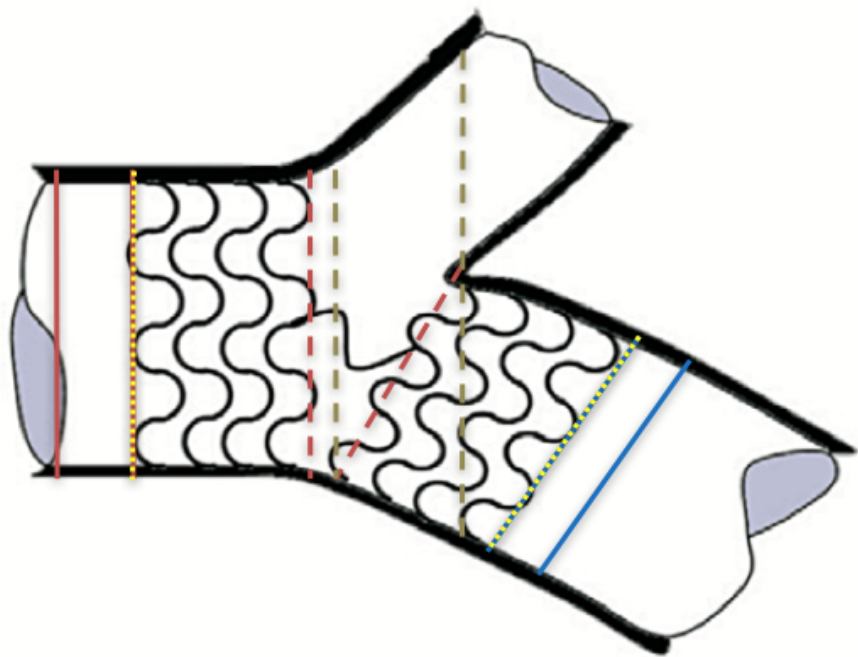
## **8.0 Análise de tomografia de coerência ótica (TCO)**

A imagem de TCO foi obtida através da modalidade domínio de frequência (TCO-DF), realizada com o sistema de imagem C7-XR OCT (LightLab Imaging/ St. Jude Medical, Westford, Massachusetts). Após a calibração inicial do aparelho, o cateter de TCO-DF foi avançado distalmente

ao segmento tratado através de uma corda-guia convencional de angioplastia 0,14 mm. Após posicionamento do cateter, contraste pré-aquecido a 37° preencheu o cateter-guia e depois foi injetado através desse cateter na coronária alvo a 3 a 4 ml por segundo por aproximadamente 4 segundos, utilizando-se bomba injetora ou seringa angiográfica . Quando se observou uma imagem livre de artefatos do sangue, o TCO-DF fez o recuo proximal após a liberação do mesmo conforme indicado no console, em uma distância longitudinal de 54 mm a uma velocidade de 20 mm por segundo conforme seu controle eletrônico. As imagens de TCO-DF foram armazenadas digitalmente para análise posterior.








A análise de TCO foi realizada *offline* em um laboratório independente (Cardiovascular Research Center in São Paulo, SP, Brasil), usando um programa próprio (Lightlab Imaging, Westford, MA, USA), e um programa validado e disponível comercialmente (QIVUS version 2.2, Medis Medical Imaging, B.V., Leiden, The Netherlands) para análise *offlines*. Os conceitos básicos e as definições seguirão o documento Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies.

A visualização das estruturas do stent em pelo menos 3 quadrantes da circunferência do vaso, em quadros consecutivos, foi considerada o ponto de anatômico para o início e fim do stent. A tração do cateter de TCO foi ajustada para a aquisição da imagem em um intervalo de 0,6 mm. Antes de iniciar a análise propriamente dita, foram definidas regiões de interesse divididas em segmentos e subsegmentos, conforme a figura e tabela abaixo:



**Figura 16.** Método de TCO para bifurcação tratada com stent BiOSS.

**Tabela 1.** Legenda da análise do TCO.

Segmento	Sub Segmento	Definição	Quadro inicial	Quadro final
Borda distal 	Não há	5 mm de segmento, distal ao segmento alvo	Quadro imediatamente distal ao início do segmento tratado	Quadro 5mm distal ao quadro inicial.
Segmento alvo 	Stent distal 	Parte distal do stent em relação à sua zona intermediária	Primeiro quadro com $\geq 1$ haste em $\geq 3$ de quatro quadrantes	Último quadro com $\geq 1$ haste em $\geq 3$ de quatro quadrantes antes da zona intermediária
	Orifício do Stent 	Zona intermediária do stent	Primeiro quadro com 1 a duas hastes opostas e ausência de hastes adicionais do stent	Último quadro com 1 a duas hastes opostas e ausência de hastes adicionais do stent
	Orifício da bifurcação 	Zona de confluência do ramo lateral e vaso principal	Primeiro quadro com comunicação do ramo lateral e vaso principal	Último quadro com comunicação do ramo lateral e vaso principal
	Stent Proximal 	Parte proximal do stent em relação à sua zona intermediária	Último quadro com $\geq 1$ haste em $\geq 3$ de quatro quadrantes após a zona intermediária	Último quadro com $\geq 1$ haste em $\geq 3$ de quatro quadrantes
Borda proximal 	Não há	5 mm de segmento, proximal ao segmento alvo	Quadro imediatamente proximal ao início do segmento tratado.	Quadro 5mm proximal ao quadro inicial.
Zona de sobreposição	Não há	Zona de sobreposição entre o stent BIOSS e stent Alex ( <i>overlapping</i> )	Primeiro quadro com $\geq 1$ haste em diferentes planos de profundidade	Último quadro com $\geq 1$ haste em diferentes planos de profundidade

Os contornos do lumen e do dispositivo foram traçados por meio de um algoritmo semi-automático. A área luminal foi delimitada pelo contorno endotelial da hiperplasia neointimal. A área do stent metálico foi delimitada pelo ponto central da superfície luminal das estruturas do stent. O percentual de área de obstrução foi calculado pela:  $[(\text{média da área de stent} - \text{média da área do lúmen dentro os segmento intra-stent}) / \text{média da área de stent}] \times 100$ . Além disso, uma análise detalhada no nível de estrutura foi realizada incluindo todas as estruturas visíveis para avaliar a presença (e o tipo de tecido de cobertura) e a aposição.

## **9.0 Análise ultrassonográfica**

Para efeito desta análise, os pacientes foram submetidos à avaliação de USIC no VP da lesão de bifurcação coronária no seguimento protocolar de 09 meses. As imagens ultrassonográficas foram adquiridas após a administração intracoronária de nitrato (administrado na dose de 100-200 µg, exceto se houve alguma contra-indicação clínica), com um dos sistemas de imagem de ultrassom intravascular validados e disponíveis comercialmente: *iLab*<sup>®</sup> ou *Galaxy 2*<sup>®</sup> (*Boston Scientific, Natick, MA, 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*<sup>™</sup>, *Boston Scientific, Natick, MA,*

EUA (sistema mecânico para aquisição de imagens), o qual foi conectado a dispositivos de tração específicos acoplados ao referido console do sistema.

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 do segmento tratado, 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. A aquisição de imagens envolvendo as regiões de interesse da lesão de bifurcação (adaptado do algoritmo de QCA, fig. 15) foi realizada à partir dos segmentos distais do VP. 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. 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.

Foram realizadas análises qualitativas e quantitativas à partir dos cortes de secção transversal ultrassonográficos do VP. A análise ultrassonográfica subsegmentar da bifurcação incluiu a referência proximal, segmento intra-stent proximal, carina, segmento intra-stent distal, e referência distal.

No seguimento protocolar, a presença de aposição incompleta do stent foi avaliada, sendo diagnosticada quando pelo menos uma haste de stent encontrou-se separada da parede do vaso, com evidência de fluxo sanguíneo por trás do stent, na ausência de RL. Além disso, presença de dissecção de borda, prolapso de placa e presença de trombo foram identificados nos diversos segmentos de interesse.

A análise quantitativa *off-line* foi realizada com um programa de computador validado e disponível comercialmente: *echoPlaque*<sup>®</sup> versão 3,0 (*INDEC Medical Systems, Santa Clara, CA, EUA*), o qual foi dedicado para a análise de imagens de ultrassonografia em escalas de cinza. Basicamente, a análise incluiu a mensuração das áreas seccionais transversais (AST) do lúmen, do vaso e do stent, as quais foram reportadas em milímetros quadrados (mm<sup>2</sup>).

A área mínima do stent (AMS) e a área mínima do lúmen (AML) foram determinadas em segmentos da bifurcação, de acordo com o tratamento recebido e baseado em metodologia adaptada, conforme previamente descrita por Costa et al. em 2005. Em resumo, as regiões de interesse foram definidas da seguinte forma:

- *Carina*: até 5 mm proximais ao ponto “zero” da bifurcação no VP proximal, dependendo da extensão longitudinal do orifício de origem do ramo lateral;
- Stent proximal: segmento do VP proximal tratado com stent, excluindo a *carina*;

- Stent distal do VP: segmento do VP distal tratado com stent, a partir da carina (delimitado pelo ponto “0” – fig. 15).
- Área de HNI: representa o crescimento de tecido que ocorre entre o stent e o lúmen vascular. Foi calculada através da subtração da área do lúmen da área do stent.

## 10. Análise estatística

Este é um estudo observacional, de natureza exploratória, sem hipótese formal e sem pressuposto estatístico. Mesmo assim um número máximo de 35 pacientes foi considerado para proporcionar dados consistentes em termos dos desfechos de eficácia pela angiografia quantitativa e tomografia de coerência ótica. As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e/ou mediana e intervalo interquartilício [25%, 75%]. As comparações entre os métodos de imagem foram avaliadas por gráficos de dispersão dois a dois e gráficos de Bland-Altman considerando as avaliações do TCO como referência. Os resultados da correlação entre as medidas foram descritos por medidas viés (diferença de médias) com respectivo intervalo de concordância de 95%, coeficientes de correlação de *Pearson* e coeficientes de concordância de *Lin*. Para efeito desta análise, foram realizadas medidas e avaliações dos segmentos e subsegmentos do VP tratado com SF dedicado BiOSS.



## **11. Aspectos Éticos**

O protocolo de investigação clínica e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do paciente para este estudo foram revisados e aprovados pela Comitê de Ética do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Cópias destes documentos de aprovação foram enviadas ao Centro de Pesquisa Clínica independente (Cardiovascular Research Center, Sao Paulo, SP, Brasil) antes da inclusão de pacientes. O estudo foi conduzido em acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, Diretrizes ISO, diretrizes de Boas Práticas Clínicas e todas as regulamentações locais aplicáveis. As identidades dos pacientes participantes foram mantidas confidenciais. Todos os pacientes ou os seus representantes legais forneceram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, antes de qualquer procedimento relacionado ao estudo e inclusão no protocolo.

## **12. Financiamento**

Os stents BiOSS utilizados neste estudo foram doados pelo fabricante (Balton, Varsóvia, Polônia). Os cateteres de tomografia de coerência óptica foram obtidos através de verba da CAPES destinada a programas de pós-graduação. Os cateteres de ultrassom intracoronário foram utilizados da prática institucional.

## 11. Resultados

### 11.1 Inclusão de pacientes e seguimento clínico

De janeiro de 2016 a fevereiro de 2017, um total de 35 pacientes incluídos com 36 lesões de bifurcação coronária *de novo* foram avaliados. Todos os pacientes incluídos foram reestudados invasivamente aos 9 meses. Destes, 30 pacientes/lesões apresentaram qualidade de imagem adequada para análise e comparação de métricas, conforme a figura 20.

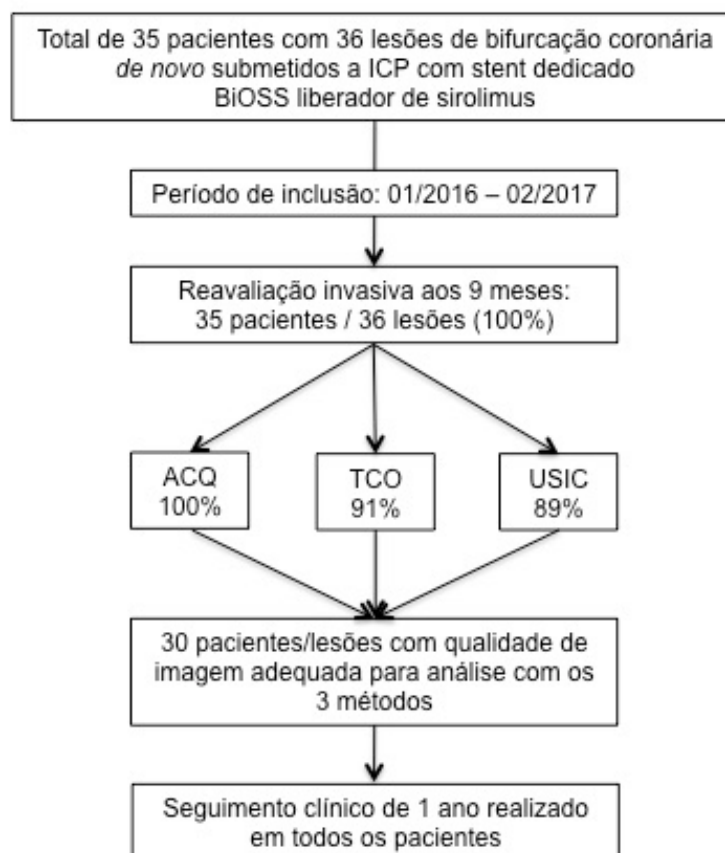


Figura 20. Fluxograma de pacientes incluídos no estudo.

## **11.2 Características demográficas e apresentação clínica**

Os dados demográficos e clínicos basais dos pacientes incluídos no estudo encontram-se na tabela 2. Houve predomínio do sexo masculino (60%), com quase um terço dos pacientes com doença arterial coronária previamente estabelecida, seja por IAM prévio e/ou angioplastia prévia. Em relação à apresentação clínica, pouco mais da metade dos pacientes (53,6%) se apresentaram com doença coronária estável. Os demais (46,4%) se apresentaram com síndrome coronária aguda ou IAM recente.

**Tabela 2.** Dados demográficos e apresentação clínica.

<b>Variável</b>	<b>n = 35</b>
Média das idades, anos	59,0 (7,2)
Sexo masculino	21 (60,0%)
Diabetes melito	9 (25,7%)
Hipertensão arterial sistêmica	32 (91,4%)
Dislipidemia	24 (68,6%)
Tabagismo	
- Atual	11 (31,4%)
- Prévio	13 (37,1%)
Histórico familiar de DAC	9 (25,7%)
IAM prévio (> 30 dias)	10 (28,6%)
ICP prévia	10 (28,6%)
CRM prévia	0 (0%)
Histórico de ICC	0 (0%)
Insuficiência renal	0 (0%)
Apresentação clínica	
- Isquemia silenciosa	6 (16,5%)
- Angina estável	13 (37,1%)
- Angina instável	4 (11,4%)
- IAM recente ( $\leq$ 30 dias)	12 (35%)

CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronária; DP = desvio padrão; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea.

Todos os pacientes faziam uso prévio de aspirina, e 80% destes utilizavam também um segundo antiplaquetário até 24 horas antes do procedimento. As medicações previamente utilizadas se encontram na tabela 3.

**Tabela 3.** Terapia medicamentosa oral pré-procedimento.

<b>Variável</b>	<b>n = 35</b>
Beta bloqueador	29 (82,9%)
Bloqueador do canal de cálcio	6 (17,1%)
Inibidor da ECA/ARA-II	20 (57,1%)
Nitrato	14 (40,0%)
Diurético	8 (22,9%)
Estatina	32 (91,4%)
Antitrombóticos	
- AAS	35 (100%)
- Inibidor do receptor P2Y <sub>12</sub> *	28 (80%)

\*Uso até 24 horas antes do procedimento. AAS = ácido acétil salicílico; ARA = antagonistas do receptor da angiotensina; ECA = enzima conversora de angiotensina.

### **11.3 Características angiográficas**

Considerando as características angiográficas pré-procedimento, observa-se que a maior parte dos pacientes era uniarterial e tratou a lesão de bifurcação na artéria descendente anterior (DA), conforme a tabela 4.

**Tabela 4.** Dados angiográficos basais.

<b>Variável</b>	
Extensão da DAC (n = 35)	
- Uniarterial	23 (65,7%)
- Biarterial	10 (27,8%)
- Triarterial	2 (5,7%)
Vaso coronário da lesão de bifurcação alvo (n = 36)*	
- DA	25 (69,4%)
- Cx	8 (22,2%)
- CD	3 (8,3%)
Segmento coronário envolvido (n = 36)*	
- Proximal	10 (27,8%)
- Médio	23 (63,9%)
- Distal	3 (8,3%)
Classificação de <i>Medina</i> (n = 36)*	
- 1,1,1	4 (11,1%)
- 1,0,1	3 (8,3%)
- 0,1,1	8 (22,2%)
- 1,1,0	8 (22,2%)
- 1,0,0	5 (13,8%)
- 0,1,0	8 (22,2%)
- 0,0,1	0 (0%)

\*Um paciente teve 2 lesões de bifurcação alvo. CD = coronária direita; Cx = circunflexa; DA = descendente anterior; DAC = descendente anterior.

Pela classificação de *Medina*, 41,6% das lesões foram consideradas complexas, pelo envolvimento significativo dos dois ramos da bifurcação. A tabela 5 apresenta as características morfológicas individuais do VP e RL. No geral, cerca de 83,3% das lesões (30/36) foram classificadas como tipo B2/C segundo a classificação ACC/AHA.

**Tabela 5.** Morfologia da lesão

Variável	VP	RL
Excentricidade	31 (86,1%)	9 (25,0%)
Cálcio (moderado/grave)	13 (36,1%)	6 (16,7%)
Úlcera	4 (11,1%)	0 (0%)
Tortuosidade (moderada/grave)	1 (2,8%)	0 (0%)
Ângulo 45-90 graus	3 (8,3%)	1 (2,8%)
Fluxo TIMI 3	31 (86,1%)	33 (91,7%)

TIMI = *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

#### 11.4 Procedimento

Durante o procedimento, houve pré-dilatação do VP em 66,7% dos casos, com um percentual expressivo de pós-dilatação intra-stent (91,9%). O stent BiOSS foi implantado com sucesso em todos os casos. Já no RL, houve pré-dilatação e implante de stent adicional em 25% dos casos (tabela 6). Ocorreram dissecções coronárias em 8 casos no VP e 2 casos no RL. Ademais, observou-se oclusão transitória do RL em um caso. Ao final, o

fluxo TIMI III foi obtido em 100% dos casos em ambos os ramos da bifurcação.

Dos pacientes com comprometimento multiarterial, a ICP foi realizada com sucesso em lesões não-alvo (não-bifurcadas) em 9 de 10 pacientes com doença biarterial (1 caso de oclusão crônica não abordado) e também nos pacientes triarteriais. No total, 4 pacientes foram tratados em procedimento estagiado, com média de tempo de 34 dias entre o procedimento índice e o estagiamento.

**Tabela 6.** Procedimento.

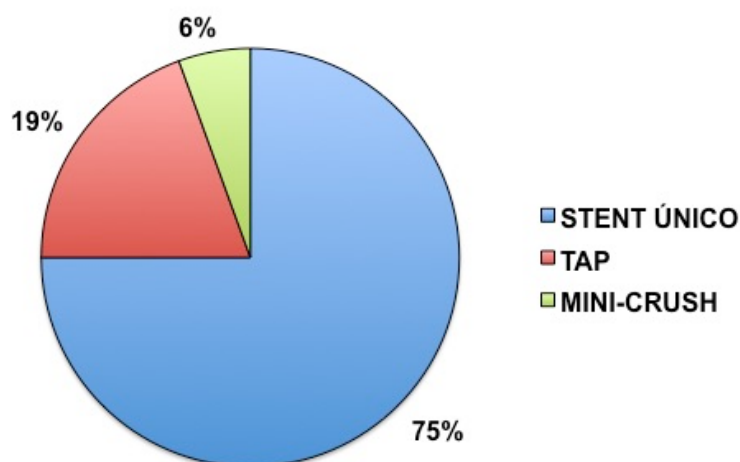
<b>Variável</b>	<b>VP</b>	<b>RL</b>
Pré dilatação	24 (66,7%)	9 (25,0%)
- Extensão nominal do balão (mm)	14,32 (3,73)	13,55 (2,88)
- Diâmetro nominal do balão (mm)	2,23 (0,37)	2,09 (0,38)
- Pressão (atm)	14,6 (3,7)	14,6 (3,4)
Stent implantado		
- SF dedicado BiOSS	36 (100%)	-
- SF convencional	-	9 (25,0%)
- Extensão nominal (mm)	20,14 (3,14)	18,63 (4,90)
- Diâmetro nominal proximal (mm)*	3,51 (0,23)	-
- Diâmetro nominal distal (mm)*	2,85 (0,26)	-
- Diâmetro nominal (mm)	-	2,66 (0,27)
- Pressão de liberação (atm)	12,7 (3,3)	13,0 (2,8)



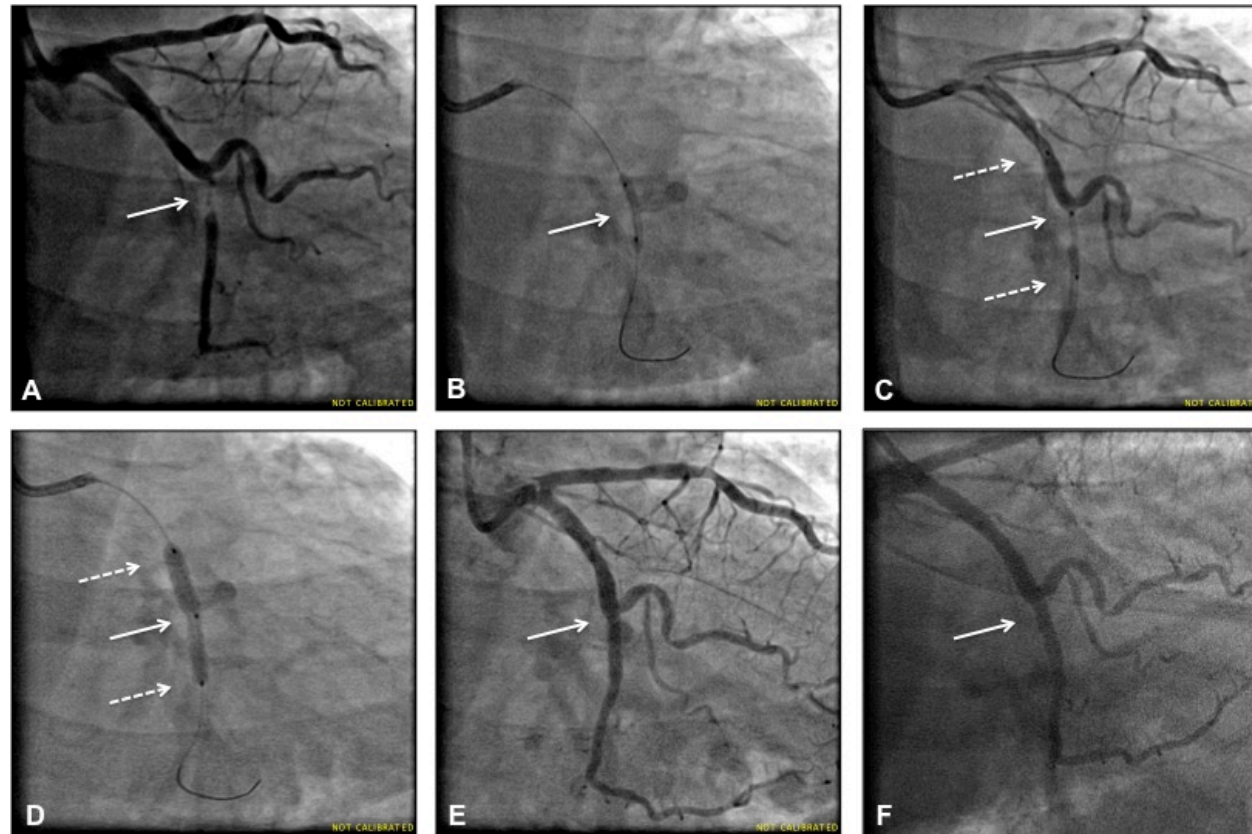
Pós dilatação individual	33 (91,7%)	16 (44,4%)
- Extensão nominal do balão (mm)	11,38 (3,61)	15,56 (3,83)
- Diâmetro nominal do balão (mm)	3,38 (0,52)	2,41 (0,43)
- Pressão (atm)	19,6 (5,1)	15,8 (3,8)
POT	13 (36,1%)	-
- Extensão nominal do balão (mm)	9,57 (5,09)	-
- Diâmetro nominal do balão (mm)	3,61 (0,20)	-
- Pressão (atm)	19,4 (3,6)	-
Pós dilatação <i>kissing-balloon</i>	21 (58,3%)	21 (58,3%)
- Extensão nominal do balão (mm)	11,40 (3,41)	14,68 (4,77)
- Diâmetro nominal do balão (mm)	3,08 (0,41)	2,38 (0,41)
- Pressão (atm)	9,7 (2,7)	9,8 (2,4)

POT = proximal optimization technique; SF = stent farmacológico.

A técnica inicialmente intencionada para todos os casos foi provisional (figura 22). Entretanto, 25% implantaram stent em RL (figura 21).

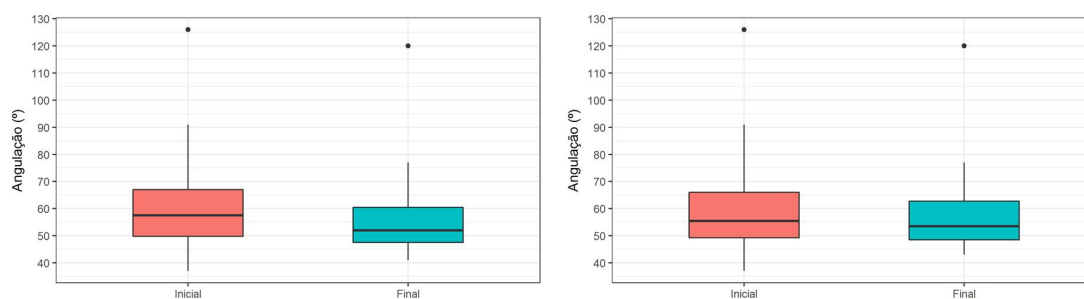


**Figura 21.** Técnica empregada para o tratamento da lesão em bifurcação.



**Figura 22.** A: lesão sub-oclusiva envolvendo bifurcação da artéria circunflexa e grande ramo marginal. B: pré-dilatação. C: posicionamento do stent BiOSS. D: implante de stent. E: resultado final. F: reestudo angiográfico tardio.

Em termos de mudança do ângulo distal entre os ramos da bifurcação, observou-se mudança significativa comparando a medida pré-versus pós-procedimento (59,8 versus 56,1 graus; média da diferença: 3,7 graus;  $p=0,02$ ). Entretanto, quando se excluem os pacientes tratados com técnica de stent duplo ( $n=9$ ), tal diferença não se observa diferença significativa (59,9 versus 57,7 graus; média da diferença 2,1;  $p= 0,26$ ).



**Figura 23.** Variação do ângulo distal da bifurcação para toda a população do estudo (esquerda) e somente nos pacientes tratados com um único stent (direita).

### 11.5 Angiografia Coronária Quantitativa

Na tabela 7 apresentam-se os dados da ACQ pré-procedimento. Em relação ao VP, a média da extensão da lesão foi de 12,7 mm com 69,5% de estenose de diâmetro.

**Tabela 7.** ACQ pré-procedimento (n=36).

<b>Variável</b>	<b>VP</b>	<b>RL</b>
Extensão da lesão (mm)	12,70 (9,27)	5,90 (4,22)
DR (mm)	2,81 (0,44)	2,08 (0,48)
DML (mm)	0,85 (0,35)	1,24 (0,57)
% ED	69,6 (11,3)	37,3 (23,8)
Segmento proximal		
- DR (mm)	3,05 (0,53)	-
- DML (mm)	1,65 (0,86)	-
- % ED	46,2 (24,5)	-
Segmento distal		
- DR (mm)	2,56 (0,38)	-
- DML (mm)	1,03 (0,56)	-
- % ED	69,5 (13,1)	-

DML = diâmetro mínimo do lúmen; DR = diâmetro de referência; ED = estenose do diâmetro; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

Na tabela 8 descrevem-se os dados de ACQ pós-procedimento incluindo a avaliação quantitativa subsegmentar (fig.15 ) por meio de programa dedicado de análise.

**Tabela 8.** Dados da ACQ no pós-procedimento.

<b>Variável</b>	
VP intra-segmento (seg. 13)	
- DR (mm)	2,84 (0,36)
- DML (mm)	2,03 (0,37)
- % ED	21,3 (11,1)
- Ganho imediato (mm)	1,19 (0,50)
VP intra-stent (seg. 12)	
- DR (mm)	2,70 (0,36)
- DML (mm)	2,28 (0,35)
- % ED	13,3 (8,6)
- Ganho imediato (mm)	1,43 (0,48)
VP intra-stent proximal (seg. 2a)	
- DR (mm)	3,01 (0,42)
- DML (mm)	2,79 (0,41)
- % ED	7,4 (5,7)
- Ganho imediato (mm)	1,06 (0,74)
VP carina (seg. 0)	
- DR (mm)	2,93 (0,35)
- DML (mm)	2,74 (0,41)
- % ED	9,2 (9,6)
VP intra-stent distal (seg. 3)	
- DR (mm)	2,58 (0,32)

- DML (mm)	2,30 (0,36)
- % ED	11,1 (7,7)
- Ganho imediato (mm)	2,37 (0,35)
VP borda proximal (seg. 1)	
- DR (mm)	3,06 (0,51)
- DML (mm)	2,75 (0,60)
- % ED	7,5 (10,7)
VP borda distal (seg. 4)	
- DR (mm)	2,33 (0,37)
- DML (mm)	2,09 (0,39)
- % ED	11,3 (9,8)
RL óstio (seg. 8)	
- DR (mm)	2,15 (0,43)
- DML (mm)	1,54 (0,44)
- % ED	20,5 (14,8)
- Ganho imediato (mm)	0,23 (0,61)
RL intra-segmento (seg. 11)	
- DR (mm)	2,17 (0,42)
- DML (mm)	1,72 (0,31)
- % ED	21,1 (7,8)
- Ganho imediato (mm)	0,90 (0,30)
RL intra-stent (seg. 5)	
- DR (mm)	2,25 (0,31)

- DML (mm)	1,90 (0,36)
- % ED	9,1 (8,1)
- Ganho imediato (mm)	1,12 (0,32)

---

\*

Somente para o stent dedicado. atm = atmosfera; DR = diâmetro de referência; POT = *proximal optimization technique*; RL = ramo lateral; SF = stent farmacológico; VP = vaso principal.

No pós-procedimento, observou-se porcentual de estenose do diâmetro residual no ostio do RL em torno de 20% (seg. 8). Considerando-se apenas os casos tratados com stent duplo, a estenose residual no seguimento intra-stent for de 9% (seg. 5).

No seguimento de 9 meses, realizado em todos os pacientes, a perda tardia do lúmen nos subsegmentos 2a (intra-stent proximal), 0 (carina), 3 (intra-stent distal) e 8 (óstio do RL) foram 0,23 mm, 0,29 mm, 0,33 mm e 0,18 mm, respectivamente. Observou-se ainda recorrência angiográfica em 6 casos, sendo 4 em lesões tratadas com técnicas complexas (stent duplo). Considerando apenas as lesões tratadas com stent único, a reestenose binária ocorreu em 2 casos e envolveu unicamente o óstio do RL. A tabela 9 mostra os resultados tardio da análise de ACQ.

**Tabela 9.** ACQ no seguimento tardio (n = 36).

<b>Variável</b>	
VP intra-segmento (seg. 13)	
- DR (mm)	2,86 (0,42)
- DML (mm)	1,80 (0,55)
- % ED	27,0 (18,7)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,24 (0,43)
VP intra-stent (seg. 12)	
- DR (mm)	2,77 (0,34)
- DML (mm)	1,99 (0,55)
- % ED	19,7 (19,2)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,29 (0,44)
VP intra-stent proximal (seg. 2a)	
- DR (mm)	2,94 (0,37)
- DML (mm)	2,66 (0,37)
- % ED	9,4 (6,9)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,23 (0,26)
VP carina (seg. 0)	
- DR (mm)	2,81 (0,34)
- DML (mm)	2,52 (0,42)
- % ED	20,9 (16,0)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,29 (0,34)



VP intra-stent distal (seg. 3)

- DR (mm)	2,50 (0,35)
- DML (mm)	2,00 (0,57)
- % ED	19,9 (20,3)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,33 (0,46)

VP borda proximal (seg. 1)

- DR (mm)	2,97 (0,45)
- DML (mm)	2,68 (0,58)
- % ED	9,8 (10,4)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,08 (0,26)

VP borda distal (seg. 4)

- DR (mm)	2,31 (0,35)
- DML (mm)	2,10 (0,38)
- % ED	9,1 (9,2)
- Perda tardia do lúmen (mm)	-0,01 (0,20)

RL óstio (seg. 8)

- DR (mm)	2,28 (0,47)
- DML (mm)	1,37 (0,54)
- % ED	26,2 (21,2)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,18 (0,48)

RL intra-segmento (seg. 11)

- DR (mm)	2,02 (0,40)
- DML (mm)	1,16 (0,31)

- % ED	38,4 (29,5)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,33 (0,60)
RL intra-stent (seg. 5)	
- DR (mm)	2,02 (0,40)
- DML (mm)	1,18 (0,58)
- % ED	38,4 (29,5)
- Perda tardia do lúmen (mm)	0,45 (0,63)

---

DML = diâmetro mínimo do lúmen; DR = diâmetro de referência; ED = estenose do diâmetro; RL = ramo lateral; VP = vaso principal.

## 11.6 Resultados clínicos

Na fase intra-hospitalar, apenas um paciente apresentou infarto do miocárdio periprocedimento, não sendo reportados outros eventos adversos. Já na fase tardia, 3 pacientes foram submetidos a nova revascularização da lesão alvo, nos dias 147, 196 e 294 após o procedimento. Considerando os desfechos combinados de morte, infarto do miocárdio ou revascularização da lesão/vaso alvo, a taxa de eventos até 12 meses foi de 11,4%.

## 11.7 Resultados do USIC aos 9 meses

A análise de ultrassom intracoronário no VP foi realizada em 31 lesões de bifurcação (30 pacientes) no seguimento tardio. A tabela 10 mostra os resultados quantitativos.

**Tabela 10.** Resultados quantitativos do USIC no VP aos 9 meses.

<b>Variável</b>	<b>(n = 31)</b>
Referência proximal (corresponde ao seg. 1 da fig. 15 )	
- AMEE (mm <sup>2</sup> )	18,24 (4,76)
- AML (mm <sup>2</sup> )	10,93 (3,16)
- DML (mm)	3,45 (0,49)
Referência distal (corresponde ao seg. 4 da fig. 15 )	
- AMEE (mm <sup>2</sup> )	10,62 (3,68)
- AML (mm <sup>2</sup> )	7,68 (2,56)
- DML (mm)	2,90 (0,46)
Segmento intra-stent proximal (corresponde ao seg. 2a da fig. 15 )	
- AMEE (mm <sup>2</sup> )	19,17 (4,52)
- AMS (mm <sup>2</sup> )	11,51 (2,59)
- AML (mm <sup>2</sup> )	8,60 (2,00)
- % EA	18,7 (16,3)
- DML (mm)	3,11 (0,35)
- % ED	8,9 (10,4)
Carina (corresponde ao seg. 0 da fig. 15 )	
- AMEE (mm <sup>2</sup> )	18,03 (4,49)
- AMS* (mm <sup>2</sup> )	10,53 (2,85)
- AML (mm <sup>2</sup> )	8,18 (2,58)

- % EA	10,6 (23,7)
- DML (mm)	2,98 (0,49)
- % ED	5,8 (12,3)

Segmento intra-stent distal (corresponde ao seg. 3 da fig. 15 )

- AMEE (mm <sup>2</sup> )	14,18 (4,51)
- AMS (mm <sup>2</sup> )	8,30 (2,50)
- AML (mm <sup>2</sup> )	6,29 (1,97)
- % EA	15,1 (19,8)
- DML (mm)	2,63 (0,46)
- % ED	8,5 (12,6)

Média das referências proximal e distal

- AML (mm <sup>2</sup> )	9,31 (2,43)
- DML (mm)	3,17 (0,40)

Segmento intra-stent (corresponde ao seg. 12 da fig. 15 )

- AMS (mm <sup>2</sup> )	8,10 (2,18)
- AML (mm <sup>2</sup> )	6,13 (1,78)
- DML (mm)	2,60 (0,41)
- % ED	17,8 (11,2)

Segmento intra-segmento (corresponde ao seg. 13 da fig. 15 )

- AML (mm <sup>2</sup> )	6,05 (1,78)
- DML (mm)	2,57 (0,41)
- % ED	18,7 (10,5)

---

MEE = área de membrana elástica externa; AML = área mínima do lúmen; AMS = área mínima do stent; AS = área de estenose; DML = diâmetro mínimo do lúmen; EA = estenose da área; ED = estenose do diâmetro.

### 11.8 Resultados da TCO aos 9 meses

A análise de TCO aos 9 meses foi realizada em 32 pacientes e incluiu aspectos morfológicos e quantitativos (tabelas 11 e 12).

**Tabela 11.** Análise de TCO ao 9 meses.

<b>Variável</b>	
Número total de estruturas analisadas	11682
- Por lesão (n)	365,06 (142,58)
- Por secção transversal	7,23 (4,16)
Hastes cobertas por lesão (%)	98,7 (2,8)
Hastes não cobertas por lesão (%)	1,3 (2,8)
Hastes mal apostas por lesão (%)	0,06 (0,31)
Distância da haste mal aposta até o lúmen (mm)	0,29 ± (n=1)
Espessura de HNI sobre as hastes cobertas (mm)	0,19 (0,08)
Secções transversais com qualquer haste não coberta (%)	6,9 (13,52)
Secções transversais >30% de hastes não cobertas (%)	0,86 (2,78)
Secções transversais com qualquer haste mal aposta (%)	0,46 (1,87)
Secções transversais com >30% de hastes mal apostas (%)	0,1 (0,56)
Área de AIH, mm <sup>2</sup>	0,29 (0,23) (n=2)

AIH = aposição incompleta das hastes; HNI = hiperplasia neointimal.

**Tabela 12.** Análise subsegmentar na lesão de bifurcação pela TCO.

Variável	Segmento	Orifício	Orifício	Intra-	Segmento	Segment
	intra-stent proximal <sup>(1)</sup>	do stent <sup>(2)</sup>	da bifurcação <sup>(3)</sup>	stent distal <sup>(4)</sup>	intra-stent <sup>(5)</sup>	intra-segmento
Número de secções transversais analisadas	661	1414	-	753	-	-
Secções transversais analisadas por stent	20,66 (7,06)	44,19 (11,19)	-	23,53 (8,71)	-	-
Índice de excentricidade do lúmen	0,16 (0,05)	0,15 (0,04)	-	0,15 (0,04)	-	-
Índice de excentricidade do stent	0,10 (0,05)	0,09 (0,04)	-	0,09 (0,03)	-	-
Área de referência do lúmen (mm <sup>2</sup> )	7,40 (2,8)	6,09 (1,96)	-	4,94 (1,95)	-	-
Diâmetro de referência do lúmen (mm)	3,01 (0,57)	2,71 (0,44)	-	2,45 (0,51)	-	-
Área do stent (mm <sup>2</sup> )	9,28 (2,02)	7,91 (1,77)	-	6,70 (1,72)	-	-
AMS (mm <sup>2</sup> )	7,87 (1,91)	5,56 (1,7)	-	5,58 (1,72)	-	-
Diâmetro do stent (mm)	3,41 (0,37)	3,14 (0,35)	-	2,89 (0,38)	-	-

Índice de excentricidade do stent	0,10 (0,05)	0,09 (0,04)	-	0,09 (0,03)	-	-
Área do lúmen (mm <sup>2</sup> )	7,37 (1,83)	6,23 (1,49)	5,86 (2,65)	5,28 (1,56)	6,18 (1,57)	6,16 (1,60)
AML (mm <sup>2</sup> )	5,68 (1,69)	3,85 (1,47)	5,32 (2,47)	3,99 (1,64)	3,84 (1,47)	3,51 (1,44)
Diâmetro do lúmen (mm)	3,03 (0,38)	2,77 (0,34)	2,66 (0,63)	2,55 (0,39)	2,76 (0,35)	2,75 (0,36)
DML (mm)	2,66 (0,40)	2,17 (0,45)	2,53 (0,62)	2,20 (0,48)	2,17 (0,45)	2,07 (0,46)
% ED	10,5 (11,3)	20,4 (12,7)	6,5 (18,0)	9,39 (13,3)	20,5 (12,8)	24,8 (11,6)
% EA	19,0 (20,2)	36,7 (18,3)	11,9 (29,8)	16,5 (21,6)	36,9 (18,4)	43,5 (16,2)
Área de HNI (mm <sup>2</sup> )	1,94 (1,20)	1,69 (0,83)	-	1,42 (0,62)	-	-
% obstrução de HNI	20,8 (10,2)	21,4 (8,2)	-	21,6 (8,4)	-	-

<sup>(1)</sup> Adaptado em correspondência ao seg. 2a, conforme descrito na fig. 15 .

<sup>(2)</sup> Conforme descrito na tabela .

<sup>(3)</sup> Adaptado em correspondência ao seg. 0, conforme descrito na fig. 15 .

<sup>(4)</sup> Adaptado em correspondência ao seg. 3, conforme descrito na fig. 15 .

<sup>(5)</sup> Adaptado em correspondência ao seg. 12, conforme descrito na fig. 15 .

<sup>(6)</sup> Adaptando em correspondência ao seg. 13, conforme descrito na fig. 15 .

AML = área mínima do lúmen; AMS = área mínima do stent; DML = diâmetro mínimo do lúmen; EA = estenose da área; ED = estenose do diâmetro; HNI = hiperplasia neointimal.

### **11.9 Correlação entre os métodos de imagem**

A correlação dos métodos de imagem no seguimento invasivo de 9 meses foi realizada por meio de análises pareadas de correlação e concordância (tabelas 13-18, figuras 24 e 25).



**Tabela 13.** Correlação dos métodos de imagem para DML aos 9 meses de seguimento invasivo.

Segmento <sup>(1)</sup>	Método	Viés [IC 95%]	Coeficiente de concordância	Coeficiente de correlação
			de Lin	de Pearson
1	ACQ	-0,22 [-1,28; 0,84]	0,49*	0,54*
	USIC	0,64 [-0,3; 1,57]	0,38	0,65*
	TCO			
2a	ACQ	-0,15 [-0,94; 0,64]	0,49*	0,52*
	USIC	0,41 [-0,26; 1,09]	0,40*	0,64*
	TCO			
3	ACQ	-0,14 [-0,83; 0,56]	0,66*	0,69*
	USIC	0,43 [-0,21; 1,07]	0,51*	0,76*
	TCO			
4	ACQ	-0,17 [-0,87; 0,53]	0,68*	0,73*
	USIC	0,67 [-0,2; 1,55]	0,32*	0,62*

	TCO			
	ACQ	-0,13 [-0,81; 0,56]	0,62*	0,65*
12	USIC	0,43 [-0,19; 1,05]	0,45*	0,72*
	TCO			
	ACQ	-0,16 [-0,89; 0,56]	0,62*	0,67*
13	USIC	0,52 [-0,14; 1,19]	0,37*	0,69*
	TCO			
	ACQ	-0,3 [-1,23; 0,63]	0,54*	0,64*
0	USIC	0,34 [-0,67; 1,34]	0,47*	0,57*
	TCO			

\* $p < 0,05$  sob hipótese de nulidade. <sup>(1)</sup> Conforme ilustrado na fig. 15. IC = intervalo de confiança.

**Tabela 14.** Correlação dos métodos de imagem para % ED aos 9 meses de seguimento invasivo.

Segmento <sup>(1)</sup>	Método	Viés [IC 95%]	Coeficiente de concordância	Coeficiente de correlação
			de Lin	de Pearson
2a	ACQ	0,15 [-28,58; 28,87]	-0,04	-0,04
	USIC	-2,56 [-25,11; 19,99]	0,45*	0,46*
	TCO			
3	ACQ	8,1 [-16,61; 32,82]	0,24	0,31
	USIC	0,71 [-21,81; 23,23]	0,45*	0,45*
	TCO			
12	ACQ	2,15 [-19,73; 24,03]	0,44*	0,45*
	USIC	-2,74 [-24,59; 19,12]	0,39*	0,41*
	TCO			

	ACQ	1,55 [-25,68; 28,79]	0,23	0,24
13	USIC	-6,78 [-28,75; 15,2]	0,20	0,26
	TCO			
<hr/>				
	ACQ	13,61 [-13,14; 40,36]	0,31*	0,50*
0	USIC	3,55 [-29,47; 36,58]	0,16	0,18
	TCO			

\* $p < 0,05$  sob hipótese de nulidade. <sup>(1)</sup>Conforme ilustrado na fig. 15. IC = intervalo de confiança.

**Tabela 15.** Correlação dos métodos de imagem ACQ e TCO para diâmetro do lúmen aos 9 meses de seguimento invasivo.

Segmento <sup>(1)</sup>	Método	Viés [IC 95%]	Coefficiente de concordância	Coefficiente de correlação
			de Lin	de Pearson
1	ACQ	-0,33 [-1,32; 0,65]	0,53*	0,62*
	TCO			
2a	ACQ	0,1 [-0,65; 0,85]	0,52*	0,54*
	TCO			
3	ACQ	0,1 [-0,66; 0,85]	0,58*	0,61*
	TCO			
4	ACQ	-0,24 [-0,88; 0,4]	0,68*	0,80*
	TCO			

12	ACQ	0,32 [-0,41; 1,06]	0,42*	0,57*
	TCO			
13	ACQ	0,4 [-0,33; 1,13]	0,39*	0,59*
	TCO			
0	ACQ	-0,07 [-1,03; 0,89]	0,55*	0,58*
	TCO			

\* $p < 0,05$  sob hipótese de nulidade. <sup>(1)</sup>Conforme ilustrado na fig. 15. IC = intervalo de confiança.

**Tabela 16.** Correlação dos métodos de imagem invasivos para AML aos 9 meses de seguimento.

Segmento <sup>(1)</sup>	Método	Viés [IC 95%]	Coeficiente de concordância	
			de Lin	de Pearson
1	USIC	3,27 [-1,57; 8,1]	0,43*	0,69*
	TCO			
2a	USIC	2,94 [-0,57; 6,45]	0,25*	0,57*
	TCO			
3	USIC	2,28 [-0,21; 4,76]	0,43*	0,78*
	TCO			
4	USIC	2,7 [-1,53; 6,92]	0,34*	0,60*
	TCO			
12	USIC	2,27 [-0,1; 4,65]	0,38*	0,75*

		TCO		
13	USIC	2,54 [0,03; 5,04]	0,32*	0,72*
	TCO			
0	USIC	2,75 [-1,79; 7,29]	0,38*	0,60*
	TCO			

\* $p < 0,05$  sob hipótese de nulidade. <sup>(1)</sup> Conforme ilustrado na fig. 15. IC = intervalo de confiança.



**Tabela 17.** Correlação dos métodos de imagem invasivos para % estenose da área aos 9 meses de seguimento.

Segmento <sup>(1)</sup>	Método	Viés [IC 95%]	Coeficiente de concordância	
			de Lin	de Pearson
2a	USIC	-2,17 [-39,6; 35,26]	0,49*	0,50*
	TCO			
3	USIC	-1,58 [-42,26; 39,11]	0,54*	0,54*
	TCO			
12	USIC	-4,48 [-39,2; 30,24]	0,52*	0,54*
	TCO			
13	USIC	-10,21 [-44,52; 24,1]	0,37*	0,45*
	TCO			
0	USIC	-1,09 [-71,11; 68,93]	0,18*	0,19

TCO

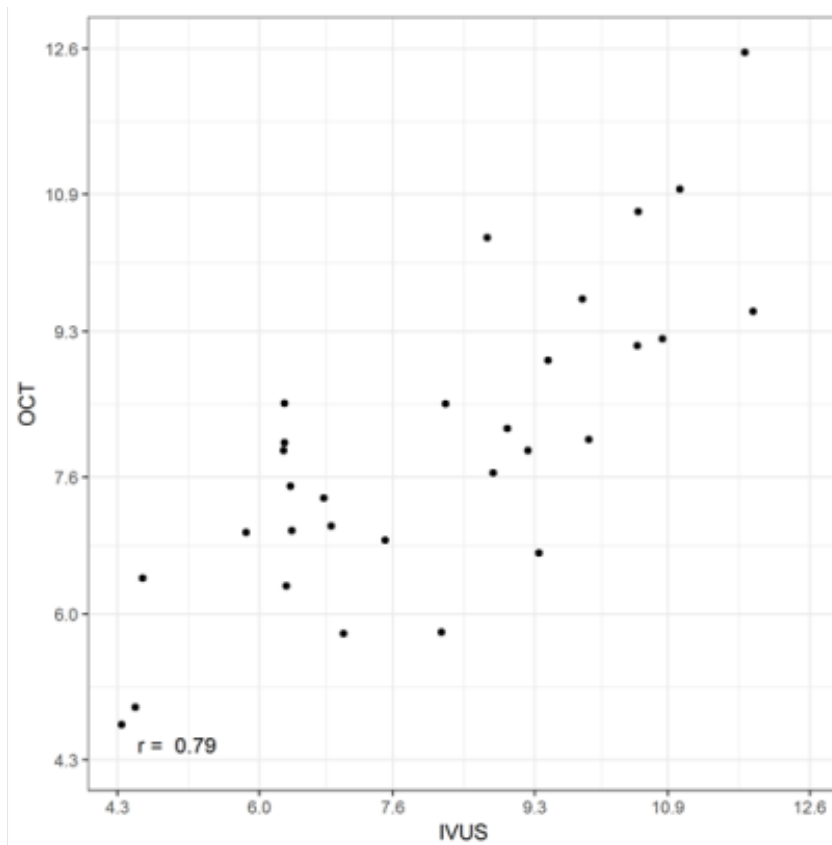
---

\* $p < 0,05$  sob hipótese de nulidade. <sup>(1)</sup>Conforme ilustrado na fig. 15. IC = intervalo de confiança.

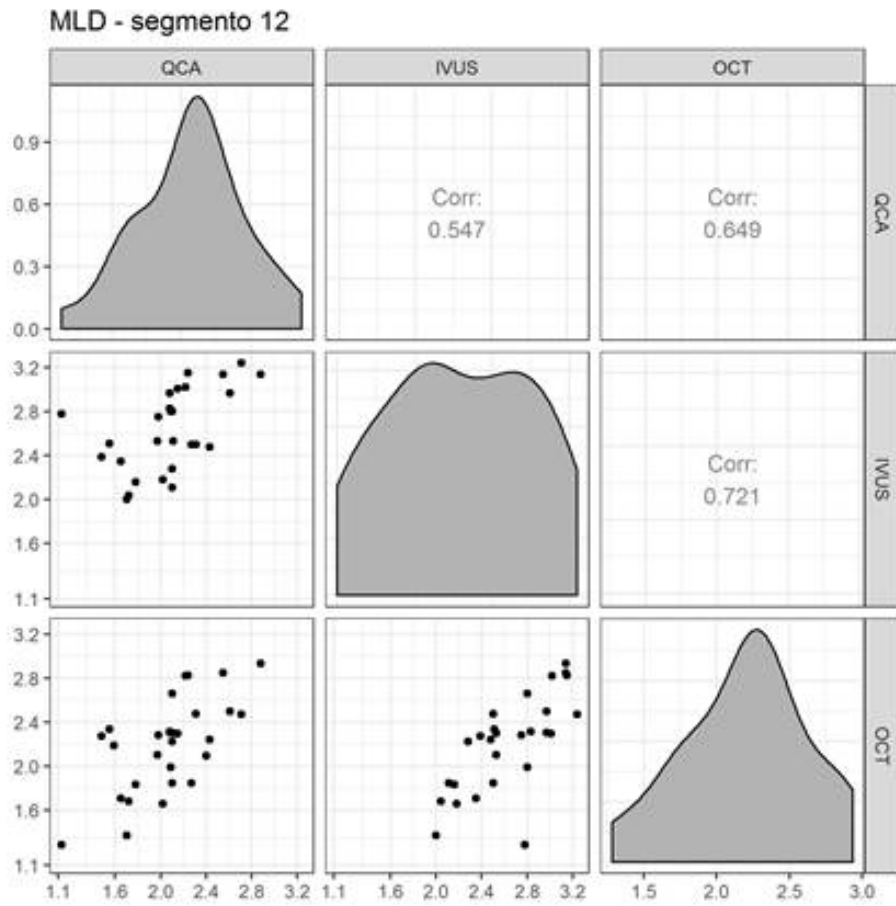
**Tabela 18.** Correlação dos métodos de imagem invasivos para AMS aos 9 meses de seguimento.

Segmento <sup>(1)</sup>	Método	Viés [IC 95%]	Coefficiente de concordância	Coefficiente de correlação
			de Lin	de Pearson
2a	USIC	2,11 [-1,21 ; 5,44]	0,52*	0,77*
	TCO			
3	USIC	1,57 [-1,55; 4,7]	0,58*	0,79*
	TCO			
12	USIC	0,13 [-2,56; 2,82]	0,77*	0,79*
	TCO			

\*p<0,05 sob hipótese de nulidade. <sup>(1)</sup>Conforme ilustrado na fig. 15. IC = intervalo de confiança.



**Figura 24.** Distribuição mostrando correlação dos métodos invasivos para AMS no segmento intra-stent completo (12).



**Figura 25.** Gráficos mostrando a correlação pareada entre os métodos no segmento intra-stent(12).

## **13. Discussão**

### **12. 1 Considerações iniciais**

Em uma análise por diferentes métodos de imagem coronária aos 09 meses, de uma população com lesões de bifurcação verdadeira tratados com stent BiOSS, encontrou-se boa correlação da AML e DML entre o TCO eUSIC.

### **12.2 Considerações gerais**

#### **12.2.1 Características clínicas**

Em relação às características clínicas basais, trata-se de população com fatores de risco clássico para doença aterosclerótica, com cerca de 25% diabéticos, 31% tabagistas , 68% dislipidêmicos e 91% de hipertensos. Notadamente, 28% dos pacientes já apresentavam doença coronária estabelecida, com IAM prévio, há pelo menos 30 dias. Nota-se que a incidência de tabagismo é alta, quando esta amostra é comparada com outras de estudos de bifurcação contemporâneos (Viceconte N, 2012).

### **12.2.2 Características angiográficas e do procedimento**

A maior parte dos pacientes estudados (69%) foram tratados em bifurcação de DA. Lesões nesta artéria, especialmente em terços médio e proximal, apresentam particular importância prognóstica, por ser esta uma região que geralmente envolve grande área de miocárdio em risco, e por ser suscetível a depósito de placa rica em lipídios (Finet et al, 2010).

Em relação a complexidade das lesões, 83,3% foram classificadas como B2/C, cenário angiográfico mais complexo quando comparado a estudos prévios com o stent BiOSS ( Gil R et al. 2015).

Em relação a técnica de tratamento, a estratégia provisional foi planejada na totalidade dos casos, sendo que em um quarto deles houve necessidade de dilatação e implante de stent no RL. O estudo POLBOS II, que avaliou a eficácia do stent BiOSS em lesões de bifurcação verdadeira, apresentou 49% de necessidade de dilatação do RL e 8,8% de necessidade de implante de stent no RL no grupo tratado com o stent dedicado (Gil R et al, 2015).

Não houve dificuldade técnica em impedir o recruzamento de corda-guia em direção ao RL ou na passagem de stent ou balão ao RL, fato por vezes presente no tratamento de lesões de bifurcação. O stent BiOSS, por apresentar um formato único, com um zona de transição entre suas porções proximal e distal, conectadas por duas hastes em uma extensão de 0,9 a 1,5 mm, promove fácil acesso ao RL e complemento da ICP caso haja

necessidade de tratamento do RL. Deve-se ressaltar que outra vantagem do stent BiOSS é de se apresentar montado em um balão semi-complacente com diâmetros diferentes, em porção proximal (maior diâmetro) e distal (menor diâmetro), simulando uma técnica de otimização proximal (POT) (Darremont O, 2013) “embutida” na estrutura propriamente dita do stent. (Gil R, 2012).

Outro aspecto vantajoso relacionado ao desenho do stent BiOSS, se refere a mudança da angulação dos ramos distais da bifurcação. Usualmente, as estruturas rígidas dos stents modificam significativamente o ângulo distal da bifurcação, impactando em maior taxa de revascularização da lesão-alvo (Dzavik V, 2006). No presente estudo, não houve mudança significativa no ângulo distal, excluindo-se os casos tratados com stent duplo. Uma possível explicação se deve a estrutura mais flexível deste stent, com paucidade de hastes metálicas na carina.

Apesar destas potenciais vantagens de um stent desenhado de acordo com a anatomia de uma bifurcação, o papel dos stents dedicados ainda não está plenamente consolidado. Estes foram desenvolvidos com o intuito de facilitar o procedimento e/ou melhorar os resultados clínicos. Tal justificativa mostra-se atrativa, uma vez que a ICP em bifurcações está associada a procedimentos potencialmente complexos e algo imprevisíveis, com piores resultados clínicos em comparação a lesões não-bifurcadas (Meier B et al, 1984. Weinstein JS et al 1991. Melikian N 2003).



Alguns stents já estão disponíveis para uso clínico, enquanto outros estão em investigação. Basicamente são divididos em 4 grupos:

1. Stents implantados no VP, com algum grau de suporte ao RL facilitando um implante adicional de stent neste ramo
2. Stents implantados no RL
3. Stents bifurcados propriamente ditos
4. Stents dedicados para o VP proximal.

O primeiro grupo foi desenhado para ter um manuseio intuitivo e simples, reproduzindo uma técnica provisional, com acesso fácil ao ramo lateral. No entanto, ao contrário das expectativas, requer vasta experiência do operador. A principal limitação é o risco de enovelamento dos guias, com aprisionamento dos mesmos, uma vez que as estruturas do stent estão carregadas em ambos guias (Lefèvre T et al, 2010).

O segundo grupo apresenta algumas potenciais vantagens. Por serem desenhados especificamente para serem liberados ao RL, só podem ser usados em bifurcações verdadeiras. A entrega é de fácil obtenção, não há risco de enovelamento dos guias, não há necessidade de rotação do stent para sua conformação na bifurcação e o posicionamento adequado do stent é muito factível.

O stent auto-expansível Sideguard® (Cappella Medical Devices Ltd., Galway, Ireland), é um stent dedicado ao RL de formato cônico, apresentando em estudos iniciais uma taxa de sucesso de 97%, embora careçam dados em estudos observacionais maiores, ou mesmo, um estudo

randomizado. Um subestudo com USIC demonstrou um aumento na área do stent no RL no seguimento ( de  $3.9\pm 1.2$  para  $4.6\pm 1.1$  mm<sup>2</sup> , $p=0,04$ ) embora não tenha ocorrido alterações na área luminal ( $3.9\pm 1.3$  vs.  $4.0\pm 1.3$  mm<sup>2</sup>,  $p=0.77$ ), sugerindo que a expansão crônica do stent devido ao nitinol é compensada por hiperplasia neointimal própria do stent (Doi H et al, 2009).

O representante desta categoria mais estudado e com resultados mais promissores é o stent Tryton® (Onuma Y et al, 2009). Trata-se de um stent dedicado ao RL com um sistema de ancoramento no VP proximal, permitindo a complementação do tratamento com o implante adicional de um stent em T ou culote, embora possa ser implantado como stent único. Um estudo randomizado incluiu 704 pacientes com lesões de bifurcação verdadeiras que envolviam < de 5 mm e extensão no óstio. O estudo falhou em demonstrar não- inferioridade em seu desfecho primário no seguimento de 9 meses devido a alta taxa de infarto agudo periprocedimento comparado ao grupo controle, (17,4% vs.12,8% para falência do vaso-alvo, respectivamente,  $p=0,11$  para não-inferioridade). Os melhores resultados com o stent Tryton foram em RL mais calibrosos (>2,25 mm de diâmetro), sugerindo que a estratégia com este stent dedicado seja factível e útil em pacientes com lesões de bifurcação verdadeira e grandes ramos laterais(Généreux P et al, 2015).

O terceiro grupo embora tenha aparentemente o desenho ideal de um stent dedicado, apresenta algumas desvantagens. Um device com dois stents é menos flexível que um, deve ser montado em duas guias, com os potenciais riscos de enovelamento e aprisionamento das guias e há dificuldade no correto posicionamento junto à bifurcação.

O quarto grupo tem no stent Axxes (Biosensors International, Singapore), seu principal representante. Trata-se de uma prótese cônica, auto-expansível, eluída com biolimus e implantada no VP proximal. É ideal para o implante em bifurcações 1,0,0 da classificação de Medina (Verheye S & Trauthen B,2007). O stent é avançado em um guia único, que preferencialmente é inserido no ramo mais angulado, até que sua porção distal encontre a carina. O stent então é levemente empurrado e faz protusão aos dois ramos distais. Um ou ambos os ramos podem receber um stent farmacológico caso seja necessário. O estudo DIVERGE, com 302 pacientes obteve bons resultados como um sucesso de 99% na entrega do stent no local desejado, e uma taxa de revascularização da lesão-alvo em 9 meses de 4,3%( Verheye S et al, 2009).

Apesar de muitos stents dedicados já estarem disponíveis comercialmente, limitações em relação ao implante e eficácia tardia impediram a sua incorporação mais ampla na prática clínica.

### **12.2.3 ACQ e perda tardia do lúmen (PTL)**

A eficácia angiográfica do stent BiOSS pela ACQ já foi avaliada previamente. Em relação a perda tardia do lumen (09 meses), considera-se 3 regiões de interesse: VP proximal (inclui carina), VP distal e RL. A PTL encontrada nesta amostra, comparando-se com estudo prévio deste stent foi: para o VP proximal, 0,23 (exceto carina) e 0,29 (carina) versus 0,28 para stent proximal incluindo carina. Para o VP distal, 0,33, semelhante a 0,32 encontrado previamente. E no RL de 0,18, versus 0,16 (Gil R, 2015). Observou-se assim, que os valores encontrados são semelhantes de acordo com a região de interesse.

### **12.2.4 Ultrassom intracoronário (USIC)**

De acordo com a geometria fracionada da árvore coronária ( Finet G et al, 2007), a menor área luminal encontrada foi no segmento intra-stent distal do VP ( $6,29 \text{ mm}^2$ ), seguida pela carina (  $8,18 \text{ mm}^2$ ) e segmento intra-stent do VP proximal(  $8,60 \text{ mm}^2$  ). Em análise ultrassonográfica prévia do stent BiOSS, encontrou-se respectivamente, de distal a proximal, os seguintes valores de ALM intra-stent:  $6,44 \text{ mm}^2$ ,  $6,49 \text{ mm}^2$  e  $7,44 \text{ mm}^2$ (Gil R et al, 2013). Em outro estudo, com pacientes tratados com stent farmacológico não-dedicado, os valores encontrados nos diferentes segmentos do VP são semelhantes ( $8,2 \text{ mm}^2$ ,  $8,4 \text{ mm}^2$  e  $6,0 \text{ mm}^2$ ). Estes

achados evidenciam que a zona intermediária do stent BiOSS, posicionada na carina, e com apenas duas hastes conectando as partes proximal e distal, não se apresenta como região mais suscetível a reestenose, em casos selecionados. Além disso, por seu desenho único, há menor deslocamento da carina após o implante, e conseqüentemente menor comprometimento do RL ( Gil R, 2013).

#### **12.2.5 Tomografia de coerência ótica (TCO)**

Observou-se nessa amostra que quase a totalidade das hastes (98,7%) estavam cobertas por algum grau de hiperplasia, denotando alto grau de cicatrização e endotelização do stent BiOSS. Quando se avalia outro stent bifurcado, o Tryton, a resposta de cicatrização aos 09 meses é inferior, com cerca de 4% das estruturas não cobertas por tecido cicatricial (Dubois, 2013). A presença de um polímero biodegradável, com degradação precoce em uma plataforma de aço inoxidável pode explicar este alto grau de endotelização de hastes. Este fato é corroborado pela espessura de hiperplasia neointimal (HNI) sobre as hastes cobertas (0,19 mm), correspondendo a uma resposta de cicatrização consistente .

Em relação às medidas luminais, observou-se que o DML se apresentou como: orifício do stent (zona intermediária) < stent distal < stent proximal. Já em relação a AML, observamos: stent distal < orifício do stent < stent proximal. Tal fato, corrobora, em grande parte, os achados do USIC, que reproduzem a equação geométrica fracional da bifurcação.

Embora se encontrem diferenças subsegmentares em relação às medidas luminais, o percentual de obstrução de HNI foi homogêneo entre os segmentos, variando de 20,8%(stent proximal) a 21,4%(stent distal).

#### **12.2.6 Análises de concordância e correlação**

Diferentes metodologias de imagem, como USIC, ACQ e TCO são classicamente utilizadas para avaliar eficácia de stents. Especificamente, métodos que empreguem um cateter intravascular para a captação e formação da imagem, como o USIC e o CTO, apresentam medidas que podem se correlacionar ou não. A correlação entre essas modalidades de imagem coronária vem sendo estudada, com resultados até o momento ora convergentes, ora divergentes.

Na amostra presente, em relação ao DML, aos 09 meses de seguimento invasivo, houve uma forte correlação entre a TCO e o USIC (0,72). Para AML, a correlação entre os métodos invasivos também foi

consistente, com coeficiente de 0,75. Usualmente, um coeficiente de Pearson  $> 0,7$  significa forte correlação entre medidas, ou seja, apresentam proporcionalidade. Apesar de terem sido métodos com boa correlação em relação à AML e DML, não foram concordantes, isto é, as medidas não foram similares, conforme se demonstram os baixos coeficientes de concordância de Lin encontrados na análise subsegmentar comparativa entre os métodos. Em um contexto de avaliação imediata pós implante de stent, sem a presença de hiperplasia neointimal, em lesões coronárias diversas, o estudo ILUMIEN-III apresentou AML semelhante entre os grupos ao final do procedimento (5,79 mm<sup>2</sup> pela OCT vs. 5,89 mm<sup>2</sup> pelo USIC vs. 5,49 mm<sup>2</sup> pela angiografia), mostrando, concordância entre os métodos.

Habara M et al. encontraram uma correlação significativa entre o USIC e o CTO em relação à área mínima de stent ( $r= 0,96$ ,  $p<0,0001$ ) e área média de stent ( $r=0,95$ ,  $p<0,0001$ ) (Habara M, 2012). Em outra amostra de pacientes, após implante de stent, encontrou-se valores de AML e DLM menores para o TCO respectivamente, quando comparado com o USIC ( $2,33\pm 1,56$  mm<sup>2</sup> vs.  $3,32\pm 1,92$  e  $1,68\pm 0,48$  vs.  $1,99\pm 0,51$ , com  $p < 0,0001$  para ambos) (Bezerra H, 2013). Nestes estudos, lesões coronárias de diversas localizações e características foram incluídas, e não trazem informação sobre o percentual de bifurcações tratadas.

O estudo OPUS-CLASS (Kubo T et al, 2013) comparou as medidas prospectivas de 100 pacientes com lesões coronárias diversas. O DLM por

ACQ foi significativamente menor quando comparado ao mensurado por TCO ( $1.81 \pm 0.72$  mm vs.  $1.91 \pm 0.69$  mm;  $p < 0.001$ ), enquanto que a ALM mensurada por USIC foi significativamente maior comparada a TCO ( $3.68 \pm 2.06$  mm<sup>2</sup> vs.  $3.27 \pm 2.22$  mm<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ). A TCO foi o método que apresentou melhor concordância com um modelo sintetizado com lumen previamente mensurado. Apesar de USIC, TCO e ACQ, não serem concordantes em relação às medidas de DML e ALM, encontrou-se boa correlação entre os métodos. Este achado traduz em outros termos, uma proporcionalidade entre os métodos, à despeito de medidas luminais diferentes.

Do mesmo modo, no estudo presente, nos diversos subsegmentos estudados, foram comparadas medidas luminais como o DML e AML entre os métodos (ACQ, USIC e TCO), encontrando-se baixos coeficientes de concordância, porém moderada a boa correlação entre os métodos.

Como aplicação tangível deste estudo, métodos já estabelecidos no cenário de estudos clínicos e prática clínica, como a ACQ e o USIC, apresentam moderada a boa correlação com TCO, em relação a avaliação de eficácia de dispositivos por medidas luminais após implante de stent. Como demonstrado em estudos prévios, a TCO apresenta melhor concordância com as medidas luminais reais.



## 14. Limitações do estudo

Dentre as potenciais limitações deste estudo, as seguintes se destacam:

1. O presente estudo não avaliou e comparou resultados e medidas da TCO eUSIC pré-procedimento, tornando os achados restritos a seguimento de pacientes com lesão de bifurcação tratados com stent.
2. Diferenças intrínsecas entre os métodos (TCO eUSIC) como velocidade de recuo do cateter, frequência de *frame* avaliado e continuidade precluem uma análise equalizada entre os métodos, impossibilitando um co-registro dos mesmos. Diferenças relacionadas ao ciclo cardíaco e pulsação coronária podem afetar mais análise do método de recuo mais lento (USIC) e menos o de recuo mais rápido (TCO).
3. Em 5 pacientes, não foi possível realizar métodos invasivos de imagem, seja por dificuldade técnica, seja por impeditivo relacionado ao quadro clínico e/ou característica da lesão. No entanto, em 92% dos pacientes foi possível realizar os três métodos de avaliação de imagem. Tal fato não prejudicou a análise de correlação entre os métodos, objetivo principal do estudo.

4. Ambos os métodos invasivos utilizam cordas-guia intracoronárias, cujas sombras geradas na imagem podem afetar as medidas luminiais ao se comparar com a ACQ.
5. Foi utilizado programa de avaliação de ACQ 2 D, método com algumas limitações. Novos softwares que permitem a reconstrução e avaliação da bifurcação em 3 D têm o potencial de melhor avaliar medidas luminiais e extensão de lesões e stents.
6. Todos os pacientes foram tratados com o mesmo stent, e não houve grupo controle para se avaliar a correlação dos métodos em outro grupo tratado com diferente stent ou técnica.

## **15. Conclusões**

Nesta investigação, realizada em pacientes portadores de lesões de bifurcação coronárias, tratadas com estratégia provisional com um stent farmacológico dedicado para bifurcação, os métodos de imagem invasivos (TCO eUSIC) de avaliação de eficácia tardia demonstraram alta correlação na avaliação da AML e do DML no vaso principal, entretanto, a correlação com a angiografia quantitativa foi apenas moderada.

## 16. Referências

1. Alegria-Barrero E, Foin N, Chan PH, Syrseloudis D, Lindsay AC, Dimopolous K, et al. Optical coherence tomography for guidance of distal cell recrossing in bifurcation stenting: choosing the right cell matters. *EuroIntervention*. 2012;8:205-13.
2. Badak O, Schoenhagen P, Tsunoda T, Magyar WA, Coughlin J, Kapadia S, et al. Characteristics of atherosclerotic plaque distribution in coronary artery bifurcations: an intravascular ultrasound analysis. *Coron Artery Dis* 2003;14:309-316
3. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, Erglis A, Stables RH, de Belder AJ, et al. Simple or Complex Stenting for Bifurcation Coronary Lesions: A Patient-Level Pooled-Analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011
4. Bezerra HG, Attizzani GF, Sirbu V, Musumeci G, Lortkipanidze N, Fujino Y, et al. Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound to evaluate coronary artery disease and percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:228-36.
5. Bruining N, Tanimoto S, Otsuka M, Weustink A, Ligthart J, de Winter S, et al. Quantitative multi-modality imaging analysis of a bioabsorbable poly-L-lactic acid stent design in the acute phase: a comparison between 2- and 3D-QCA, QCU and QMSCT-CA. *EuroIntervention* 2008;4:285-91.
6. 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;37:311-3.
7. Cervinka P, Bystron M, Spacek R, Kvasnak M, Adhikari S, Jakabcin J. Treatment of bifurcation lesions using dedicated bifurcation stents versus classic bare-metal stents. Randomized, controlled trial with 12-month angiographic follow up. *J Invasive Cardiol*. 2008 Oct;20(10):516-20

8. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, Ye F, Xu YW, Fu Q, et al. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 914-20.
9. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, Tian, NL Liu, ZZ, Santoso T, et al., Intravascular ultrasound-guided systematic two-stent techniques for coronary bifurcation lesions and reduced late stent thrombosis. *Cathet. Cardiovasc. Intervent*. 2013, 81: 456–463
10. Chen BX, Ma FY, Luo W, Ruan JH, Xie WL, Zhao XZ, et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography. *Heart* 2008;94:566-70.
11. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJ, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2744-53.
12. Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the culotte technique. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 15;82:943-9.
13. Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, Lansky AJ, Moussa I, Fujii K, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the "crush" technique: an intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):599-605.
14. 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*. 1<sup>st</sup> ed. London: Informa Healthcare; 2010.
15. Costa RA, Feres F, Staico R, Abizaid A, Costa JR Jr, Siqueira D, et al. Vessel remodeling and plaque distribution in side branch of complex coronary bifurcation lesions: a grayscale intravascular ultrasound study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Dec;29(8):1657-66.
16. Costa RA, Furuichi S, Lansky AJ, Mintz GS, Montorfano M, Carlino M, et al. 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.

17. Costa, Ricardo Alves da. Achados ultrassonográficos em lesões de bifurcação coronária tratadas com stent único versus estratégia com dois stents. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2011
18. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultra-sound guidance. *Circulation*. 1995; 91(6): 1676-88
19. Colombo A, Stankovic G, Orlic D, Corvaja N, Liistro F, Airolidi F, et al. Modified T-stenting technique with crushing for bifurcation lesions: immediate results and 30-day outcome. *Catheter cardiovasc Interv*. 2003;60:145-51
20. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004;109:1244-1249.
21. Colombo A, Gaglione A, Nakamura S, Finci L. Kissing stents for bifurcation coronary lesion. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993;30:327-30
22. Colombo A, Bramucci E, Saccà S, Violini R, Lettieri C, Zanini R, et al. 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;119:71-8
23. Colombo F, Biondi-Zoccai G, Infantino V, Omedé P, Moretti C, Sciuto F, et al . A long-term comparison of drug-eluting versus bare metal stents for the percutaneous treatment of coronary bifurcation lesions. *Acta Cardiol*. 2009 Oct;64:583-8
24. Costopoulos C, Latib A, Ferrarello S, Naganuma T, Sticchi A, Filippo F, et al. First- versus second-generation drug-eluting stents for the treatment of coronary bifurcations. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013; 14(6): 311-5.
25. Darremont O, Motreff P, Guérin O, Pillet R; Leymarie JL. BVS Bench testing in bifurcation lesions. *EBC 2013*. oral communication.

26. Di Mario C, Iakovou I, van der Giessen WJ, Foin N, Adriaenssens T, Tyczynski P, et al. Optical coherence tomography for guidance in bifurcation lesion treatment. *EuroIntervention*. 2010 Dec;6 Suppl J:J99-J106.
27. Doi H, Maehara A, Mintz GS, Dani L, Leon MB, Grube E. Serial intravascular ultrasound analysis of bifurcation lesions treated using the novel self-expanding sideguard side branch stent. *Am J Cardiol*. 2009;104:1216-1221.
28. Dubois C, Adriaenssens T, Ughi G, Wiyono S, Bennett J, Coosemans M et al. Healing responses after bifurcation stenting with the dedicated TRYTON side-branch stent™ in combination with XIENCE-V™ stents: A clinical, angiography, fractional flow reserve, and optical coherence tomography study: The PYTON (Prospective evaluation of the TRYTON side-branch stent™ with an additional XIENCE-v™ everolimus-eluting stent in coronary bifurcation lesions) study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013, 81(3).
29. Dzavik V, Kharbanda R, Ivanov J, Ing DJ, Bui S, Mackie K, et al. 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.
30. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, et al. Nordic PCI Study Group. 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 Feb;2:27-34.
31. Favero L, Pacchioni A, Reimers B. Elective Double Stenting for Non-Left Main Coronary Artery Bifurcation Lesions: Patient Selection and Technique. In: Moussa I, Colombo A, eds. *Tips and Tricks in Interventional Therapy of Coronary Bifurcation Lesions*: Informa Healthcare; 2010:83-115.
32. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J*. 2008;29:2859-67.

33. 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.
34. Finet G, Huo Y, Rioufol G, Ohayon J, Guerin P, Kassab GS. Structure-function relation in the coronary artery tree: from fluid dynamics to arterial bifurcations. *EuroIntervention*. 2010 Dec;6 Suppl J:J10-5.
35. Furukawa E, Hibi K, Kosuge M, Nakatogawa T, Toda N, Takamura T, et al. Intravascular ultrasound predictors of side branch occlusion in bifurcation lesions after percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2005;69:325-330.
36. Gijssen FJ, Wentzel JJ, Thury A, Mastik F, Schaar JA, Schuurbiens JC, et al. Strain distribution over plaques in human coronary arteries relates to shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Oct;295(4):H1608-14.
37. Ge L, Airoidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, et al. 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;46:613-620.
38. Généreux P, Kumsars I, Lesiak M, Kini A, Fontos G, Slagboom T, et al. A randomized trial of a dedicated bifurcation stent versus provisional stenting in the treatment of coronary bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 17;65(6):533-43.
39. Gil RJ, Bil J, Grundeken MJ, Kern A, Inigo Garcia LA, Vassilev D, Serruys PW et al. Regular drug-eluting stents versus the dedicated coronary bifurcation sirolimus-eluting BiOSS LIM (R) stent: the randomised, multicentre, open-label, controlled POLBOS II trial. *Eurointervention* 2015;11:1-11.
40. Gil RJ, Bil J, Vassiliev D, Iñigo Garcia LA. First-in-man study of dedicated bifurcation sirolimus-eluting stent: 12-month results of BiOSS LIM® Registry. *J Interv Cardiol*. 2015 Feb;28(1):51-60.

41. Gil RJ, Bil J, Michalek A , Vassiliev D , Costa RA . Comparative analysis of lumen enlargement mechanisms achieved with the bifurcation dedicated BiOSS® stent versus classical coronary stent implantations by means of provisional side branch stenting strategy: an intravascular ultrasound study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 29(8), 1667-1676.
42. Girasis C, Onuma Y, Schuurbiens JC, Morel MA, Wentzel JJ, Serruys PW. Visual Assessment of Stenosis Severity in Phantom Bifurcation Lesions: A Survey in Experts 2009; Berlin.
43. Girasis C , van Geuns RJ , Onuma Y , Serruys PW. Essentials of quantitative angiography for bifurcation lesions. *Eurointervention* 2010, 6 Suppl J:J36-43.
44. Girasis C, Schuurbiens JC, Muramatsu T, Aben JP, Onuma Y, Soekhradj S, et al. Advanced three-dimensional quantitative coronary angiographic assessment of bifurcation lesions: methodology and phantom validation. *EuroIntervention*. 2013;8:1451-60
45. Gogas BD, van Geuns RJ, Farooq V, Regar E, Heo JH, Ligthart J, Serruys PW. Three-dimensional reconstruction of the post-dilated ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in a true bifurcation lesion for flow restoration. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4(10): 1149-50.
46. Gollapudi RR, Valencia R, Lee SS, Wong GB, Teirstein PS, Price MJ. Utility of three-dimensional reconstruction of coronary angiography to guide percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:479-82.
47. Goktekin O, Kaplan S, Dimopoulos K, Barlis P, Tanigawa J, Vatankulu MA, et al. A new quantitative analysis system for the evaluation of coronary bifurcation lesions: comparison with current conventional methods. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:172-80.



48. Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Barlis P, Wentzel J, Onuma Y, et al. In vivo assessment of high-risk coronary plaques at bifurcations with combined intravascular ultrasound and optical coherence tomography *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Apr;2(4):473-82.
49. Gruentzig AR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Semin Roentgenol*. 1981;16(2):152-153.
50. Gwon HC, Choi SH, Song YB, Hahn JY, Jeong MH, Seong IW, et al. Long-term clinical results and predictors of adverse outcomes after drug-eluting stent implantation for bifurcation lesions in a real-world practice: the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) registry. *Circ J*. 2010 Oct 25;74:2322-8.
51. Habara M, Nasu K, Terashima M, Kaneda H, Yokota D, Ko E, et al. Impact of frequency-domain optical coherence tomography guidance for optimal coronary stent implantation in comparison with intravascular ultrasound guidance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Apr;5(2):193-201.
52. Hahn JY, Song YB, Lee SY, Choi JH, Choi SH, Kim DK, et al. 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.
53. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, et al. Randomized Trial of Simple Versus Complex Drug-Eluting Stenting for Bifurcation Lesions: The British Bifurcation Coronary Study: Old, New, and Evolving Strategies. *Circulation*. 2010;121:1235-43.
54. Huo Y, Kassab GS. A scaling law of vascular volume. *Biophys J*. 2009 Jan;96:347-53.
55. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Assoc* .2005;293:2126–30.

56. Iakovou I, Kadota K, Papamantzelopoulos S, Pavlides G, Mitsudo K. Is there a higher risk of stent thrombosis in bifurcation lesion or is it related to the technique?. *EuroIntervention*. 2010; 6: J107-11.
57. Ishibashi Y, Grundeken MJ, Nakatani S, Iqbal J, Morel MA, Genereux P, et al. In vitro validation and comparison of different software packages or algorithms for coronary bifurcation analysis using calibrated phantoms: implications for clinical practice and research of bifurcation stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Jul 24.
58. Jang JS, Song YJ, Kang W, Jin HY, Seo JS, Yang TH, et al. Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Mar;7(3):233-43.
59. Karanasos A, Tu S, van Ditzhuijzen NS, Ligthart JM, Witberg K, Van Mieghem N, et al. A novel method to assess coronary artery bifurcations by OCT: cut-plane analysis for side-branch ostial assessment from a main-vessel pullback. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:177-89.
60. Kassab GS. Functional hierarchy of coronary circulation: decidorect evidence of a structure-function relation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:559-65.
61. Kassab GS. Design of Coronary Circulation: The Minimum Energy Hypothesis. *Comput Methods Appl Mech Engrg*. 2007;196:3033-3042.
62. Kim YH, Lee JH, Roh JH, Ahn J. M., Yoon SH, Park, DW, et al. Randomized comparisons between different stenting approaches for bifurcation coronary lesions with or without side branch stenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015; 8(4), 550-560.
63. Koo BK, Waseda K, Kang HJ, Kim HS, Nam CW, Hur SH, et al. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010.
64. Koo BK, Park KW, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J* 2008;29:726-32.

65. Kubo T, Akasaka T, Shite J, Suzuki T, Uemura S, Yu B, et al. OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;6(10):1095-104.
66. Lansky A, Tuinenburg J, Costa M, Maeng M, Koning G, Popma J, et al. Quantitative angiographic methods for bifurcation lesions: a consensus statement from the European Bifurcation Group. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:258-66.
67. Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, Lefèvre T, Chieffo A, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. *EuroIntervention*. 2014;10:545-60.
68. Latib A, Colombo A. Bifurcation Disease: What Do We Know, What Should We Do? *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008;1:218-226.
69. Latib A, Moussa I, Sheiban I, Colombo A. When are two stents needed? Which technique is the best? How to perform? *EuroIntervention*. 2010 Dec;6 Suppl J:J81-7
70. Lefevre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;49(3):274-283.
71. Lefèvre T, Morice MC, Sengottuvel G, Kokis A, Monchi M, Dumas P, et al. Influence of technical strategies on the outcome of coronary bifurcation stenting. *EuroIntervention*. 2005 May;1(1):31-7
72. Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC, Loubeyre C, Piéchaud JF, Dumas P. Stenting of bifurcation lesions: a rational approach. *J Interv Cardiol*. 2001;14:573-85.
73. Louvard Y, Thomas M, Dzavik V, Hildick-Smith D, Galassi AR, Pan M, et al. Classification of coronary artery bifurcation lesions and treatments: time for a consensus! *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:175-83
74. Lefèvre T, Chevalier B, Louvard Y. Is there a need for dedicated bifurcation devices? *EuroIntervention*. 2010 Dec;6 Suppl J:J123-9.

75. Lefèvre T, Ormiston J, Guagliumi G, Schultheiss HP, Quilliet L, Reimers et al. The Frontier stent registry: safety and feasibility of a novel dedicated stent for the treatment of bifurcation coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 16;46(4):592-8.
76. Maehara A, Ben-Yehuda O, Ali Z, Wijns W, Bezerra HG, Shite J, et al. Comparison of Stent Expansion Guided by Optical Coherence Tomography Versus Intravascular Ultrasound: The ILUMIEN II Study (Observational Study of Optical Coherence Tomography [OCT] in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve [FFR] and Percutaneous Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Nov;8(13):1704-14.
77. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):183
78. Meier B, Gruentzig AR, King SB, 3rd, Douglas JS, Jr., Hollman J, Ischinger T, et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1984;53(1):10-14.
79. Meier B. Kissing balloon coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):918-920.
80. 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.
81. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1996 Feb 15;77:427-30
82. 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.
83. Mintz GS. Features and parameters of drug-eluting stent deployment discoverable by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2007;100:S26-S35.

84. Muramatsu T, Grundeken MJ, Ishibashi Y, Nakatani S, Girasis Campos CM, et al. TRYTON Pivotal IDE Coronary Bifurcation Trial Investigators. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015; Sep;86(3):E140-9.
85. 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.* 2010 Apr 20;55(16):1679-87.
86. Onuma Y, Müller R, Ramcharitar S, van Geuns RJ, Louvard Y, Morel MA, et al. Tryton I, First-In-Man (FIM) study: six month clinical and angiographic outcome, analysis with new quantitative coronary angiography dedicated for bifurcation lesions. *EuroIntervention.* 2008 Mar;3(5):546-52.
87. Ormiston JA, Currie E, Webster MW, Kay P, Ruygrok PN, Stewart JT, et al. Drug-eluting stents for coronary bifurcations: insights into the crush technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63:332-336.
88. Ormiston JA, Webster MWI, Webber B, Stewart JT, Ruygrok PN, Hatrick RI. The "Crush" Technique for Coronary Artery Bifurcation Stenting: Insights from Micro-Computed Tomographic Imaging of Bench Deployments. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2008;1:351-357.
89. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, et al. Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J.* 2007; 153(1): 15.e1-7.
90. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A, Romero M, Segura J, Ramírez A, et al. A stepwise strategy for the stent treatment of bifurcated coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55:50-7.
91. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, Popma JJ, Fahy MP, Na Y, et al. 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;51:23-32.
92. Rahman S, Leesar T, Cilingiroglu M, Effat M, Arif I, Helmy T, Leesar MA. Impact of kissing balloon inflation on the main vessel stent volume, area, and symmetry after side-branch dilation in patients with coronary bifurcation lesions: a serial volumetric intravascular ultrasound study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 923-31.

93. Ramcharitar S, Onuma Y, Aben JP, Consten C, Weijers B, Morel MA, Serruys PW. A novel dedicated quantitative coronary analysis methodology for bifurcation lesions. *EuroIntervention* 2008;3:553-7.
94. Ramcharitar S, Daeman J, Patterson M, van Guens RJ, Boersma E, Serruys PW, van der Giessen WJ. First direct in vivo comparison of two commercially available three-dimensional quantitative coronary angiography systems. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:44-50.
95. Rahman S, Leesar T, Cilingiroglu M, Effat M, Arif I, Helmy T, Leesar MA. Impact of kissing balloon inflation on the main vessel stent volume, area, and symmetry after side-branch dilation in patients with coronary bifurcation lesions: a serial volumetric intravascular ultrasound study . *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 923-31.
96. Rahman S, Leesar T, Cilingiroglu M, Effat M, Arif I, Helmy T, et al. Impact of kissing balloon inflation on the main vessel stent volume, area, and symmetry after sidebranchdilation in patients with coronary bifurcation lesions: a serial volumetric intravascular ultrasound study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Sep;6(9):923-31.
97. Reiber JH, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, et al . Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 1985;71:280-8.
98. Sarno G, Garg S, Onuma Y, Girasis C, Tonino P, Morel MA, et al. Bifurcation lesions: Functional assessment by fractional flow reserve vs. anatomical assessment using conventional and dedicated bifurcation quantitative coronary angiogram. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:817-23.
99. Serruys PW, Reiber JH, Wijns W, van den Brand M, Kooijman CJ, Katen HJ, Hugenholtz PG. Assessment of percutaneous transluminal coronary angioplasty by quantitative coronary angiography: diameter versus densitometric area measurements. *Am J Cardiol* 1984;54:482-8.

100. Seth A, Sengottuvelu G, Ravisekar V. Salvage of Side branch by provisional 'TAP Technique' using absorb bioresorbable vascular scaffolds for bifurcation lesions: First case reports with technical considerations. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Feb 15.
101. 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 arteries. *Am J Cardiol*. 2004;94:913-7.
102. Sherman TF. On connecting large vessels to small. The meaning of Murray's law. *J. Gen. Physiol*. 1981;78:431-453.
103. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1:219-227.
104. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbute I, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. Nordic PCI Study Group. *Circulation*. 2006;114(18):1955-61.
105. Schuurbiens JC, Lopez NG, Ligthart J, Gijzen FJ, Dijkstra J, Serruys PW, et al. In vivo validation of CAAS QCA-3D coronary reconstruction using fusion of angiography and intravascular ultrasound (ANGUS). *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73: 620-6.73.
106. Tanigawa J, Barlis P, Dimopoulos K, Di Mario C. Optical coherence tomography to assess malapposition in overlapping drug-eluting stents. *EuroIntervention* 2008;3:580-3.
107. Tahara S, Bezerra HG, Sirbu V, Kyono H, Musumeci G, Rosenthal N, Guagliumi G, Costa MA. Angiographic, IVUS and OCT evaluation of the long-term impact of coronary disease severity at the site of overlapping drug-eluting and bare metal stents: A substudy of the ODESSA trial. *Heart* 2010;96:1574-8.

108. Thomas M, Hildick-Smith D, Louvard Y, Albiero R, Darremont O, Stankovic G, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation disease. A consensus view from the first meeting of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2006;2:149-53.
109. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:677- 685.
110. Tu S, Koning G, Jukema W, Reiber JH. Assessment of obstruction length and optimal viewing angle from biplane X-ray angiograms. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:5-17.
111. Vassilev D, Gil R, Milewski K. Bifurcation Optimisation Stent System (BiOSS Lim) with sirolimus elution: Results from porcine coronary artery model. *EuroIntervention* 2011;5:614– 620.
112. Verheye S, Grube E, Ramcharitar S, Schofer JJ, Witzembichler B, Kovac J, et al. First-in-man (FIM) study of the Stentys bifurcation stent--30 days results. *EuroIntervention*. 2009 Mar;4(5):566-71.
113. Verheye S, Trauthen B. Axxess Biolimus A9(R) eluting bifurcation stent system. *EuroIntervention*. 2007 Feb;2(4):506-8.
114. Verheye S, Agostoni P, Dubois CL, Dens J, Ormiston J, Worthley S, et al. 9-month clinical, angiographic, and intravascular ultrasound results of a prospective evaluation of the Axxess selfexpanding 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 Mar 24;53(12):1031-9.
115. Viceconte N, Tyczynski P., Ferrante G., Foin N., Chan PH, Barrero EA et al. Immediate results of bifurcational stenting assessed with optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013; 81(3): 519-528.



116. 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.
  
117. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, Hayashi T, Mizuno K, Muramatsu T, et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol* 2008;101:562-7.
  
118. Zijlstra F, Fioretti P, Reiber JH, Serruys PW. Which cineangiographically assessed anatomic variable correlates best with functional measurements of stenosis severity? A comparison of quantitative analysis of the coronary cineangiogram with measured coronary flow reserve and exercise/ redistribution thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:686-91.
  
119. Zukowski C , Maia F, Oliveira M, Mattos LA, Pontes A, Costa RA, Chamié D. Suboptimal Bifurcation Stenting: A Case When the Check Comes Late. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11(5): e37.