

## Comentário a Artigo Científico

# Clinical Outcomes Following Coronary Bifurcation PCI Techniques – A Systematic Review and Network Meta-Analysis Comprising 5.711 Patients

Giuseppe Di Gioia, MD, Jeroen Sonck, MD, Mirosław Ferenc, MD, Shao-Liang Chen, MD, PHD, Iginio Colaïori, MD, Emanuele Gallinoro, MD, Takuya Mizukami, MD, PHD, Monika Kodeboina, MD, Sakura Nagumo, MD, PHD, Danilo Franco, MD, Jozef Bartunek, MD, PHD, Marc Vanderheyden, MD, PHD, Eric Wyffels, MD, Bernard De Bruyne, MD, PHD, Jens F. Lassen, MD, PHD, Johan Bennett, MD, PHD, Dobrin Vassilev, MD, PHD, Patrick W. Serruys, MD, PHD, Goran Stankovic, MD, PHD, Yves Louvard, MD, PHD, Emanuele Barbato, MD, PHD, Carlos Collet, MD, PHD

Por Inês Rodrigues – Cardiologista do Hospital de Santa Cruz, CHLO

### Racional e objectivo do estudo

A intervenção coronária percutânea (ICP) de lesões coronárias de bifurcação é frequente na prática clínica diária, constituindo até cerca de 20% de todas as angioplastias coronárias. O seu tratamento, especialmente quando é utilizada uma técnica de dois stents, permanece tecnicamente desafiante, e está associada a menores taxas de sucesso do procedimento e a maiores taxas de eventos cardíacos adversos a longo prazo quando comparado com lesões coronárias não envolvendo uma bifurcação.

O uso da técnica de um stent (*provisional stenting*) tem sido associada a melhores outcomes clínicos comparativamente com as técnicas de dois stents, estando actualmente recomendada para a maioria dos casos [1]. No entanto, novas técnicas de bifurcação têm vindo a ser desenvolvidas, permanecendo incerto qual a melhor técnica de ICP de lesões de bifurcação.

O objectivo deste estudo foi realizar uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados comparando os outcomes clínicos de diferentes técnicas de ICP de bifurcação.

### Metodologia

Foi realizada uma pesquisa na PubMed e na Scopus de ensaios clínicos randomizados controlados comparando técnicas de ICP de bifurcação. Foram incluídos apenas os ensaios clínicos que comparassem pelo menos duas técnicas de ICP de bifurcação e com mais de seis meses de *follow-up*, e excluídas angioplastias de bifurcação no contexto de oclusões crónicas totais.

Técnicas de bifurcação: As técnicas de ICP de bifurcação incluídas foram *Crush*, *Culotte*, *DK-Crush*, *Provisional stenting*, *T stenting* e *T and protrusion* (TAP) (as técnicas *T stenting* e TAP foram combinadas num único grupo).

Outcome primário: Eventos cardíacos adversos major (MACE).

Outcomes secundários: morte por qualquer causa, morte cardíaca, enfarte do miocárdio, revascularização do vaso-alvo (TVR), revascularização da lesão-alvo (TLR) e trombose de stent.

Análise estatística: Meta-análise bayesiana para comparação entre as diferentes técnicas de ICP de bifurcação. Feita uma sub-análise entre as técnicas de 1 e 2 stents de acordo com o comprimento da lesão no ramo colateral. Resultados apresentados em *odds ratio* (OR) e 95% de intervalos de credibilidade (95% CrI).

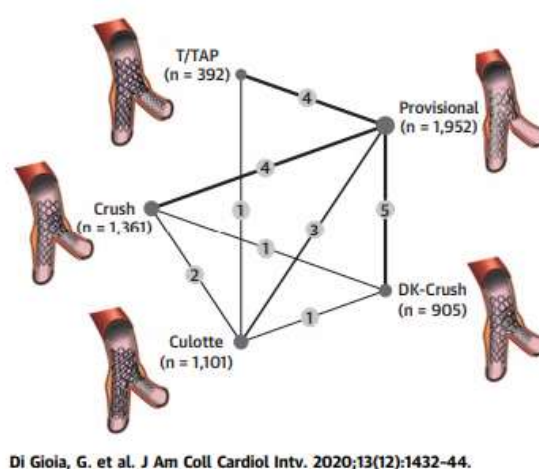
## Resultados Principais

Foram incluídos 21 ensaios randomizados, englobando 5.711 doentes tratados com as cinco diferentes técnicas de ICP de bifurcação.

Os doentes incluídos na análise tinham uma idade média de  $64 \pm 10$  anos, 71% do sexo masculino, 22% diabéticos, 50% com angina estável como forma de apresentação clínica.

O *follow-up* mediano foram 12 meses (intervalo interquartil: 9 a 36 meses).

Quanto às técnicas de bifurcação utilizadas, 1.952 doentes (34%) foram tratados com *provisional stenting*, 392 (7%) com *T/TAP*, 1.361 (24%) com *crush*, 1.101 com *culotte* (19%) e 905 com *DK-crush* (16%). Na **figura 1** é representada a análise de rede (*network plot*).



**Figura 1 – Análise de rede (*network plot*).** A largura das linhas de conexão entre as diferentes técnicas de bifurcação reflete o número de estudos disponíveis para cada comparação. O tamanho de cada círculo em cada técnica reflete o número de doentes randomizados para cada uma delas.

### Endpoint primário

Considerando todas as técnicas avaliadas, a técnica *DK-Crush* foi a única que resultou em menos MACE comparativamente à técnica *provisional stenting* (OR: 0.39, 95% CI 0.26-0.55) (**figura 2**) e comparativamente a todas as restantes técnicas de dois stents avaliadas (**figura 3**).

Não foram observadas diferenças nos *MACE* entre as técnicas *provisional stenting*, *Culotte*, *T stenting/TAP* e *Crush*.

### Endpoints secundários

A redução de eventos major com a técnica *DK-Crush* deveu-se sobretudo à custa da redução da *TLR* com esta técnica (**figura 4**).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em termos de mortalidade de qualquer causa, mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio e trombose de stent entre todas as técnicas de ICP de bifurcação, excepto uma redução significativa dos enfartes do miocárdio com a técnica *DK-Crush* comparativamente com a técnica *Crush* clássica (OR: 0.38; 95% CrI: 0.14-0.86).

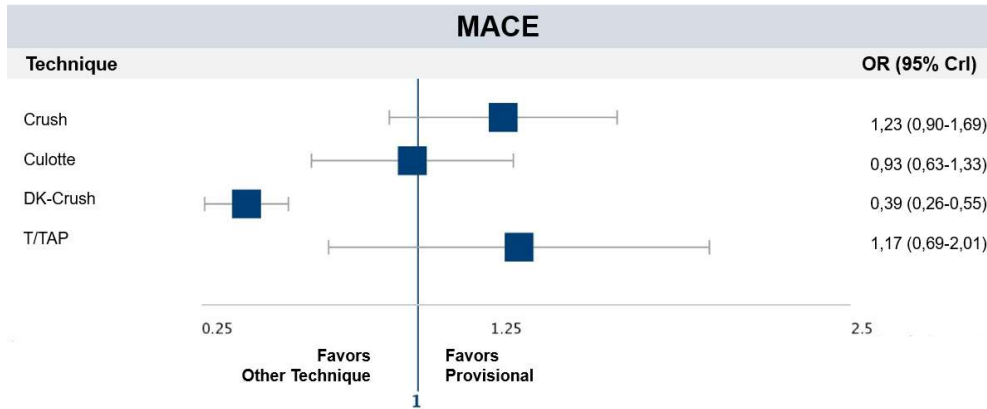


Figura 2 – Forest plot e efeitos do tratamento relativo para o outcome primário usando a técnica *provisional stenting* como referência. O efeito do tratamento está reportado em odds ratios (OR) com intervalos de credibilidade (CrI) de 95%. Um OR>1 favorece a técnica *provisional stenting*, ao passo que um OR<1 favorece a técnica de dois stents em questão.

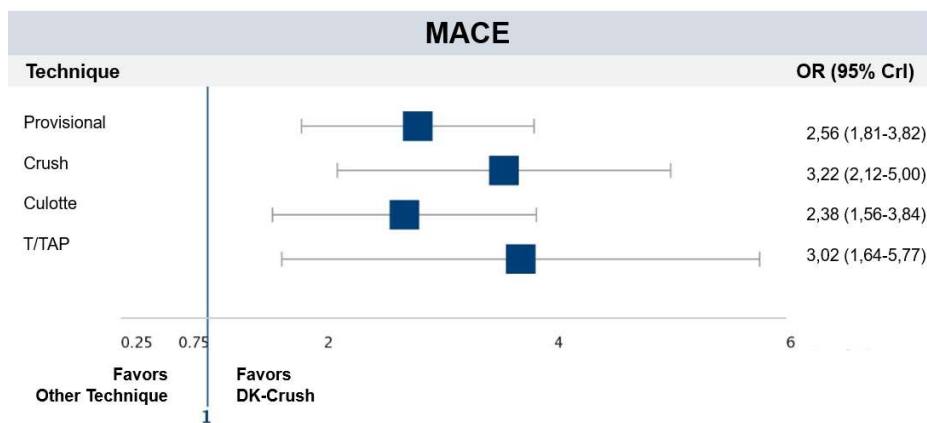


Figura 3 – Forest plot e efeitos do tratamento relativo para o outcome primário usando a técnica *DK-Crush* como referência. O efeito do tratamento está reportado em odds ratios (OR) com intervalo de credibilidade (CrI) de 95%. Um OR>1 favorece a técnica *DK-Crush*, ao passo que um OR<1 favorece a outra técnica em questão.

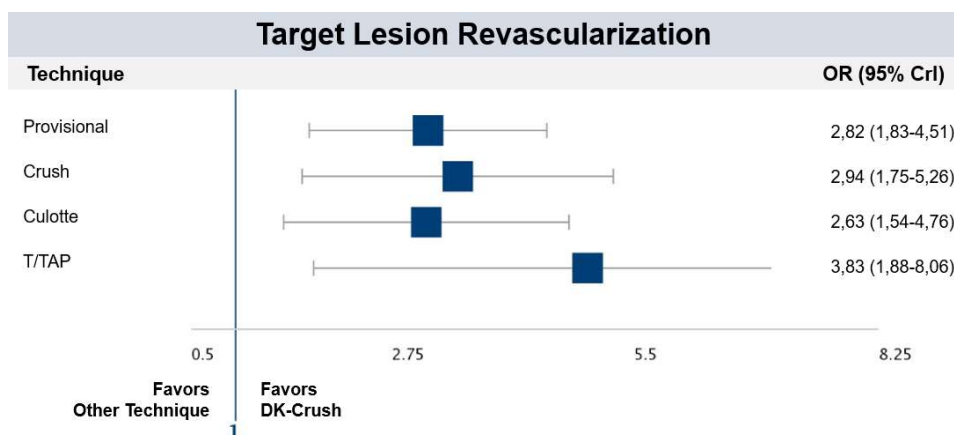


Figura 4 – Forest plot e efeitos do tratamento relativo para o outcome secundário *target lesion revascularization* usando a técnica *DK-Crush* como referência. O efeito do tratamento está reportado em odds ratios (OR) com intervalos de credibilidade (CrI) de 95%. Um OR>1 favorece a técnica *DK-Crush*, ao passo que um OR<1 favorece a outra técnica em questão.

## Interacção do comprimento da lesão do ramo colateral

O comprimento mediano da lesão do ramo colateral foi 10,1mm (IQR: 6,3-13,9). O benefício das técnicas de 2 stents foi observado em lesões de bifurcação com lesão  $\geq 10$  mm de comprimento do ramo colateral (**figura 5A**), não se observando diferenças nos outcomes entre técnicas de 1 e 2 stents nas bifurcações com lesão do ramo colateral com um comprimento  $< 10$  mm (**figura 5B**).

Figura 5A - Lesão do ramo colateral com comprimento  $\geq 10$  mm

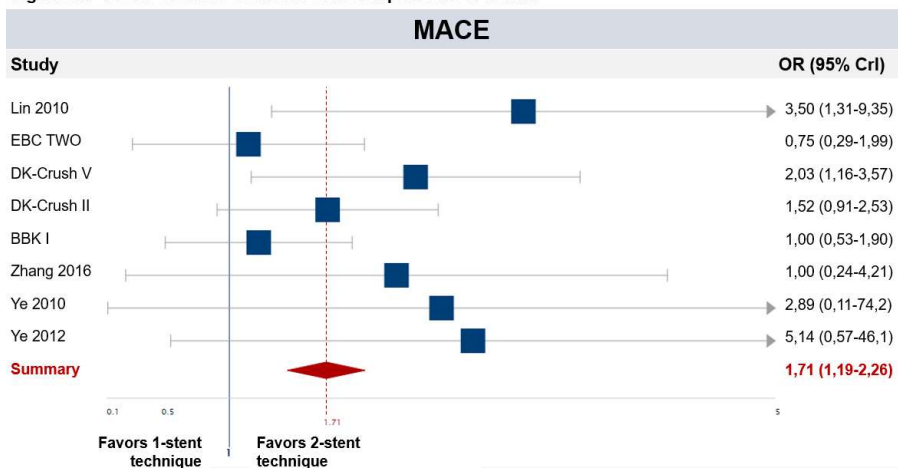
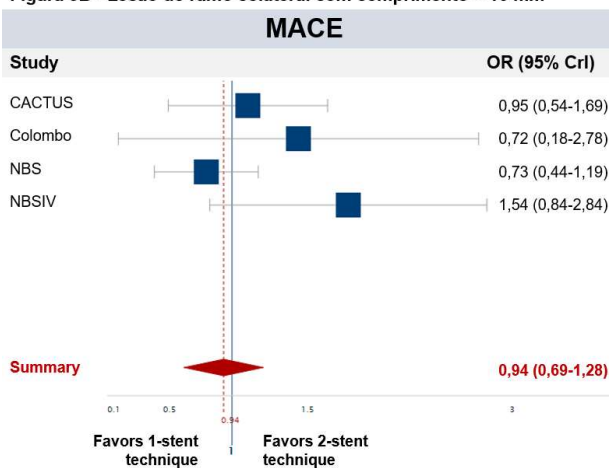


Figura 5B - Lesão do ramo colateral com comprimento  $< 10$  mm



**Figura 5 – Forest plot e efeitos do tratamento relativo para o outcome primário MACE consoante o comprimento da lesão do ramo colateral  $\geq 10$  mm – figura A;  $< 10$  mm – figura B). O efeito do tratamento está reportado em odds ratios (OR) com intervalos de credibilidade (CrI) de 95. Um  $OR > 1$  favorece o uso de uma técnica com 2 stents, ao passo que um  $OR < 1$  favorece a técnica com 1 stent.**

## Discussão e Interpretação dos Resultados

A ocorrência de lesões de bifurcação é frequente na prática clínica diária e o seu tratamento percutâneo permanece um desafio. Compreender a anatomia e fisiologia da bifurcação, a sua complexidade e o significado do desvio da placa e desvio da carina são conceitos-chave para a escolha da técnica de bifurcação mais adequada a cada caso.

Actualmente, o *European Bifurcation Club* recomenda a técnica *provisional stenting* como estratégia de primeira linha para a maioria dos casos de bifurcação, com possível *cross-over* para uma técnica de dois stents em situações bail-out [1]. A principal vantagem desta abordagem é ser tecnicamente menos exigente quando comparada com uma estratégia inicial de dois stents, para além de que permite avançar para as técnicas de dois stents *T stenting*, *TAP* e *Culotte* caso o operador considere inadequado o resultado angiográfico do ramo colateral com o *provisional stenting*.

Apesar de alguns estudos terem objectivado que o uso por rotina de uma técnica de 2 stents não é vantajoso [2,3,4], o uso electivo de uma técnica de 2 stents poderá estar indicado em lesões de bifurcação mais complexas com ramo colateral calcificado, com lesão ostial longa ou de acesso difícil, ou envolvendo o tronco distal com uma artéria circunflexa de grande calibre.

Permancem no entanto dúvidas quanto à melhor técnica de bifurcação de dois stents. A técnica de 2 stents *DK-Crush* tem demonstrado superioridade em bifurcações de maior complexidade (tais como lesões do tronco comum distal [5,6] e lesões do ramo colateral com um comprimento  $> 10$  mm [7]). A presente meta-análise permitiu avaliar vantagens nos outcomes das diferentes técnicas de ICP de bifurcação sobre as restantes. Demonstrou um benefício da técnica *DK-Crush* na redução de eventos

adversos major face às restantes técnicas, sobretudo à custa da redução da revascularização da lesão-alvo.

Importa lembrar que uma das principais limitações da técnica *DK-Crush* é ser tecnicamente exigente, com muitos passos adicionais, que poderá aumentar a ocorrência de erros em operadores pouco familiarizados com a técnica. Ao interpretar os resultados desta meta-análise importa realçar a *expertise* dos operadores dos ensaios clínicos com a técnica *DK-Crush*. Isto poderá ter contribuído para o benefício alcançado com esta técnica nesta meta-análise, benefício esse que provavelmente não será alcançado com operadores menos experientes.

Destaca-se também o facto dos ensaios incluídos que avaliaram o *DK-Crush* obrigavam a uma revisão angiográfica por rotina no *follow-up*. Isto poderá explicar parcialmente as maiores taxas de revascularização da lesão-alvo no braço comparador, potencialmente não clinicamente relevantes, e assim beneficiar o outcome primário da presente meta-análise.

É de realçar o facto de as técnicas com 2 stents terem alcançado um benefício clínico comparativamente à técnica *provisional stenting* em bifurcações com um comprimento da lesão do ramo colateral > 10 mm. Este ponto realça a necessidade uma avaliação atenta da anatomia da bifurcação em causa, especificamente do ramo colateral, e reforça o papel do uso por rotina de uma técnica de dois stents em lesões de bifurcação complexas. Esta meta-análise apenas se focou no comprimento da lesão do ramo colateral, mas outros parâmetros deverão ser tomados em consideração para a escolha entre as técnicas de um stent e de dois stents (tais como: diâmetro do ramo colateral, angulação da bifurcação, porção de miocárdio suprimido pelo ramo, desvio da placa e da carina, etc).

O recentemente publicado ensaio clínico randomizado DEFINITION II [8] vem corroborar os resultados da presente meta-análise. Este ensaio clínico avaliou os outcomes do uso de uma técnica de dois stents comparativamente à técnica *provisional stenting* em lesões de bifurcação complexas. A principal técnica de dois stents utilizada foi a técnica *DK-Crush* (utilizada em 78% dos casos randomizados para o braço da técnica de dois stents). O principal resultado foi que o uso de uma estratégia de dois stents como primeira linha reduziu significativamente a incidência de falência da lesão-alvo comparativamente à técnica *provisional stenting*, à custa da redução do enfarte do miocárdio do vaso-alvo e da revascularização da lesão-alvo.

Assim, esta meta-análise vem fortalecer o papel e benefício da técnica *DK-Crush* na angioplastia de bifurcações, e reforçar a importância da complexidade das lesões na escolha da técnica de angioplastia.

#### **Pontos-chave:**

1. Reforçada a superioridade da técnica *DK-Crush* comparativamente às restantes técnicas de angioplastia bifurcação em termos de redução de eventos cardíacos adversos major, à custa de menores taxas de revascularização repetida
2. Diferentes técnicas de bifurcação sem diferenças significativas em termos de morte cardíaca, enfarte do miocárdio e trombose de stent
3. Reforçado o benefício do uso de uma técnica de dois stents como primeira-linha em bifurcações de maior complexidade

## Referências Bibliográficas

- (1) Banning AP, Lassen JF, Burzotta F, et al. Percutaneous coronary intervention for obstructive bifurcation lesions: the 14th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention* 2019;15:90–8.
- (2) Colombo A, Bramucci E, Sacca` S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional sidebranch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 2009;119:71–78.
- (3) Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, 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;121:1235–1243.
- (4) Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, et al. The EBC two study (European Bifurcation Coronary TWO): a randomized comparison of provisional t-stenting versus a systematic 2 stent culotte strategy in large caliber true bifurcations. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003643.
- (5) Chen SL, Xu B, Han YL, et al. Comparison of double kissing crush versus culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions: results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1482–1488.
- (6) Chen SL, Zhang JJ, Han Y, et al. Double kissing crush versus provisional stenting for left main distal bifurcation lesions: DKCRUSH-V Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2605–2617.
- (7) Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, 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;57:914–920.
- (8) Zhang JJ, Ye F, Xu K, et al. Multicentre, randomized comparison of two-stent and provisional stenting techniques in patients with complex coronary bifurcation lesions: the DEFINITION II trial. *Eur Heart J* 2020;0,1–14