

Stents Farmacológicos para o Tratamento de Coronárias de Fino Calibre: Experiência Muito Tardia (Até 7 Anos) do Registro DESIRE

Ederlon Ferreira Nogueira¹, Amanda G. M. R. Sousa¹, J. Ribamar Costa Jr.¹, Adriana Moreira¹, Ricardo Costa¹, Galo Maldonado¹, Cantídio Campos¹, Manuel Cano¹, J. Eduardo Sousa¹

RESUMO

Introdução: Neste estudo, buscamos avaliar os resultados clínicos de pacientes com lesões coronárias em vasos de fino calibre, numa coorte de pacientes do mundo real submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) com stents farmacológicos. **Método:** Entre maio de 2002 e dezembro de 2009, 1.380 pacientes consecutivos do Registro DESIRE (*Drug Eluting Stents In the Real World*), com 1.683 lesões em vasos de fino calibre ($\leq 2,5$ mm de diâmetro), foram submetidos a ICP, eletiva ou de urgência, com implante de 1.818 stents farmacológicos (CypherTM, 89%; TaxusTM, 7,5%; Xience VTM/PromusTM, 3%; EndeavorTM, 0,33%; BiomatrixTM, 0,2%) e incluídos neste estudo. O seguimento clínico de até 7 anos (mediana, 2,8 anos) foi completo em 98%, sendo obtido com 1, 6 e 12 meses e, então, anualmente. Tivemos como objetivo determinar as taxas de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) ao longo do período do acompanhamento clínico. **Resultados:** A média de idade foi de $64,5 \pm 11,7$ anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino (76,7%). Diabetes melito foi encontrado em 31,6% dos casos e 9,8% eram portadores de insuficiência renal crônica. A artéria descendente anterior foi o vaso mais frequentemente tratado (43,4%) e dois terços das lesões eram de alta complexidade (B2/C). Sucesso angiográfico do procedimento foi obtido em 98,8% dos casos. A taxa de ECAM foi de 12,8% durante o seguimento, com 4,5% de óbito cardíaco, 4,2% de infarto agudo do miocárdio, 4,5% de nova revascularização da lesão-alvo e 1,5% de trombose do stent. **Conclusão:** No Registro DESIRE, o tratamento de vasos de pequeno calibre com stents farmacológicos, em pacientes não-selecionados, associou-se a excelentes resultados agudos e tardios, e a baixas taxas de trombose ao longo da evolução.

DESCRITORES: Stents farmacológicos. Angioplastia transluminal percutânea coronária. Reestenose coronária.

ABSTRACT

Drug Eluting Stents for the Treatment of Small Vessels: Very Late Experience (Up to 7 Years) of the DESIRE Registry

Background: In this study, we sought to evaluate the clinical outcomes of patients with coronary lesions in small vessels in a cohort of real world patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stents (DES). **Method:** Between May 2002 and December 2009, 1,380 consecutive patients from the DESIRE Registry (*Drug Eluting Stents In The Real World*), with 1,683 lesions in small vessels (< 2.5 mm in diameter) were consecutively submitted to elective or emergency PCI, with 1,818 DES (CypherTM, 89%; TaxusTM, 7.5%; Xience VTM/PromusTM, 3%; EndeavorTM, 0.33%; BiomatrixTM, 0.2%) and included in this study. The clinical follow-up of up to 7 years (median, 2.8 years) was completed for 98%, and was obtained at 1, 6, 12 months and then annually. Our objective was to determine the rates of major cardiac events (MACE) during clinical follow-up. **Results:** Mean age was 64.5 ± 11.7 years, with a prevalence of male patients (76.7%). Diabetes mellitus was observed in 31.6% of the cases and 9.8% had chronic renal failure. Left anterior descending artery was the most frequent vessel treated (43.4%) and two-thirds of the lesions were complex lesions (B2/C). Angiographic success was obtained in 98.8% of the cases. The rate of MACE was 12.8% during follow-up with 4.5% of cardiac death, 4.2% of acute myocardial infarction, 4.5% of repeat target lesion revascularization and 1.5% of stent thrombosis. **Conclusion:** In the DESIRE Registry, the use of DES to treat small vessels in non-selected patients was associated with excellent early and late outcomes and low thrombosis rates.

KEY-WORDS: Drug-eluting stents. Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary. Coronary restenosis.

¹ Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração (HCor) – Associação do Sanatório Sírio – São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: J. Eduardo Sousa. Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 147 – Paraíso – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04004-030
E-mail: jesousa@uol.com.br

Recebido em: 7/8/2010 • Aceito em: 12/9/2010

O tratamento percutâneo da doença coronária em vasos de fino calibre representa um dos desafios da cardiologia intervencionista, em decorrência das elevadas taxas de reestenose após o tratamento com balão ou stents não-farmacológicos. Diversos estudos já demonstraram que quanto menor o vaso tratado maior o impacto da perda luminal tardia nas taxas de reestenose.¹⁻³

O advento dos stents farmacológicos na prática clínica promoveu sensível melhora dos resultados no tratamento percutâneo da doença coronária, demonstrando ser mais eficazes em reduzir a proliferação neointimal, a reestenose angiográfica e a necessidade de revascularização da lesão-alvo em populações selecionadas de estudos randomizados. Dessa forma, a partir de 2002, quando os stents farmacológicos foram aprovados para uso clínico no Brasil, sua utilização vem se ampliando em cenários de maior complexidade tanto clínica como angiográfica.

Nesse contexto, o objetivo da presente análise foi identificar as taxas de eventos cardíacos adversos maiores em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea em vasos de fino calibre tratados exclusivamente com stents farmacológicos.

MÉTODO

Casuística e desenho do estudo

O Registro *Drug Eluting Stents In the Real World* (DESIRE) é um estudo clínico prospectivo, não-randomizado, de braço único, com inclusão consecutiva de pacientes (em andamento), iniciado em maio de 2002, realizado em uma única instituição (Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio – São Paulo, SP, Brasil), tendo como objetivo investigar a evolução clínica de pacientes tratados com stents farmacológicos. Os resultados gerais do DESIRE já foram previamente publicados, razão pela qual não nos deteremos em pormenores do registro.^{4,5}

Na presente análise, avaliamos 1.380 pacientes com sintomas isquêmicos e/ou exames não-invasivos indicativos de isquemia, com lesão $\geq 50\%$ em vasos com diâmetro $\leq 2,5$ mm à angiografia (avaliação visual) e anatomia favorável para intervenção coronária percutânea. O estudo está em consonância com a Declaração de Helsinque no que se refere à investigação em humanos, e foi aprovado pelo Comitê de Ética da referida instituição.

Procedimento

O implante do stent farmacológico seguiu a técnica contemporânea estabelecida nas diretrizes atuais e a estratégia final do procedimento ficou a critério do operador.

Nos pacientes com síndrome coronária aguda, o estudo angiográfico e a intervenção coronária percutânea, quando indicada, foram realizados nas primei-

ras 48 horas da hospitalização. No pré-tratamento foram administrados ácido acetilsalicílico e clopidogrel nas doses de 100-300 mg e 300-600 mg, respectivamente, 24 horas antes da intervenção, nos casos eletivos, 3 a 6 horas antes, nas síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento do segmento ST, e imediatamente antes, nos casos de intervenção coronária primária. Após o procedimento, o ácido acetilsalicílico era mantido indefinidamente, na dose de 100-200 mg/dia, e o clopidogrel, na dose de 75 mg/dia, mantido por de 3 a 6 meses até 2006. Após essa data, seguindo as recomendações do Food and Drug Administration (FDA), o uso do clopidogrel foi estendido para 12 meses. Durante o procedimento, foi administrada heparina endovenosa (70-100 unidades/kg) para manter o tempo de coagulação ativada > 250 segundos (ou > 200 segundos, no caso de ser administrado conjuntamente um inibidor de glicoproteína IIb/IIIa). Durante a hospitalização, todos os pacientes foram submetidos a avaliação com eletrocardiograma e marcadores bioquímicos, incluindo creatina fosfoquinase (CPK) e creatina quinase fração MB massa (CK-MB), pré-procedimento (< 24 horas), 18-24 horas pós-procedimento, e diariamente até a alta hospitalar.

Quando necessária, a pré-dilatação era realizada com balões curtos insuflados a baixas pressões, visando a evitar injúria nos segmentos adjacentes à lesão. O stent foi implantado de forma a recobrir por completo a lesão; quando necessário, mais de um stent foi empregado com a sobreposição de suas bordas. Após o implante do stent, a pós-dilatação, quando indicada, foi realizada com balões de extensão menor que a do stent implantado, não ultrapassando suas bordas. Os seguintes stents farmacológicos foram utilizados: Cypher™ (Cordis, Johnson & Johnson, Warren, Estados Unidos), Taxus™ (Boston Scientific, Natick, Estados Unidos), Endeavor™ (Medtronic, Santa Rosa, Estados Unidos), Xience™ (Abbott Vascular, Abbott Park, Estados Unidos) e Biomatrix™ (Biosensor International, Cingapura). A escolha do tipo de stent farmacológico ficou a critério do operador.

A angiografia coronária quantitativa foi realizada imediatamente antes e após o implante do stent, por operadores experientes, utilizando um sistema de análise quantitativa com detecção semiautomática das bordas (Quantcor QCA-ACOM.PC versão 4.0 – Siemens, Munique, Alemanha). A análise do segmento tratado envolveu a área coberta pelo stent e as bordas (5 mm) proximal e distal. As mensurações angiográficas incluíram os diâmetros de referência proximal, distal e interpolado, o diâmetro mínimo da luz, o porcentual de obstrução, a extensão da lesão, e o ganho imediato (obtido pela diferença entre o diâmetro mínimo da luz imediatamente após e antes do procedimento).

Objetivos do estudo, definições e seguimento clínico

O objetivo primário deste estudo foi a avaliação da ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores

(morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio, revascularização da lesão-alvo) e trombose do stent na fase hospitalar e no seguimento clínico a longo prazo.

Os óbitos foram classificados em cardíacos e não-cardíacos, sendo os óbitos de causas indeterminadas relatados como cardíacos. O diagnóstico de infarto agudo do miocárdio foi definido como aparecimento de nova onda Q patológica em ≥ 2 derivações contíguas do eletrocardiograma e/ou elevação da CK-MB massa > 3 vezes o limite superior da normalidade. A revascularização da lesão-alvo foi definida como nova reintervenção, percutânea ou cirúrgica, resultante da recorrência de obstrução ($> 50\%$) no segmento tratado.

A trombose do stent foi definida de acordo com a classificação proposta pelo Academic Research Consortium (ARC): definitiva (síndrome coronária aguda com confirmação angiográfica ou anatomopatológica da oclusão do vaso), provável (ocorrência de morte súbita ≤ 30 dias após o procedimento índice ou infarto agudo do miocárdio relacionado à região da artéria tratada, mesmo sem confirmação angiográfica) e possível (ocorrência de morte súbita > 30 dias após o procedimento índice). Ainda quanto à distribuição temporal, a trombose do stent foi classificada como aguda (≤ 24 horas do procedimento), subaguda (> 24 horas e ≤ 30 dias), tardia (> 1 mês e ≤ 12 meses) e muito tardia (> 12 meses pós-procedimento).

O sucesso angiográfico foi definido como a presença de lesão residual $< 20\%$, com fluxo coronário final TIMI 3 na ausência de trombos e/ou dissecções.

O sucesso do procedimento foi definido como sucesso angiográfico na ausência de eventos cardíacos maiores.

A insuficiência renal crônica foi definida como taxa de filtração glomerular (*clearance* de creatinina) < 60 ml/min/1,73 m².

A função ventricular esquerda foi avaliada pelo cálculo da fração de ejeção (%FE) e classificada como: normal (%FE $\geq 55\%$), disfunção discreta (%FE $\geq 40\%$ e $< 55\%$), disfunção moderada (%FE $\geq 30\%$ e $< 40\%$) e disfunção grave (%FE $< 30\%$).

O seguimento clínico foi realizado 1 mês, 6 e 12 meses após o procedimento e anualmente a seguir e obtido por visita médica ou por contato telefônico, seguindo protocolo pré-definido.

As variáveis categóricas estão descritas como percentuais e as variáveis contínuas como média \pm desvio padrão. A sobrevida livre de eventos cardíacos maiores foi estimada pela curva de Kaplan-Meier. Utilizou-se o programa estatístico SPSS (versão 16.0) para realizar esta análise.

RESULTADOS

Entre maio de 2002 e dezembro de 2009, foram tratados, no total, 1.380 pacientes portadores de le-

sões coronárias em vasos de fino calibre, perfazendo 41,5% da população total do Registro DESIRE.

A Tabela 1 apresenta as principais características dos pacientes incluídos neste estudo. A maioria era do sexo masculino (76,7%), com média de idade de $64,5 \pm 11,7$ anos. Cerca de um terço dos pacientes (31,6%) era portador de diabetes melito, 25,4% tinham história de intervenção coronária percutânea prévia e 27,2% tinham cirurgia de revascularização miocárdica prévia. Síndrome coronária aguda como apresentação clínica inicial ocorreu em 40,2% dos casos (25,8% de angina instável e 14,4% de infarto agudo do miocárdio). A artéria descendente anterior foi o território mais frequentemente tratado (43,4%).

A angiografia quantitativa pré-intervenção demonstrou que o diâmetro de referência e a extensão das lesões tratadas eram de $2,33 \pm 0,18$ mm e $16,6 \pm 9$ mm,

TABELA 1
Características clínicas e angiográficas basais

Variável	1.380 pacientes (1.683 lesões)
Média de idade, anos	64,5 \pm 11,7
Sexo feminino, %	23,3
Diabetes melito, %	31,6
HAS, %	77,9
Dislipidemia, %	62,8
Tabagismo atual, %	8,9
História familiar de DAC, %	37,3
IAM prévio, %	23,9
Intervenção coronária percutânea prévia, %	25,4
CRM prévia, %	27,2
AVC prévio, %	2,9
Doença vascular periférica, %	3,9
Insuficiência renal, %	9,8
Apresentação clínica, %	
Angina estável	24,2
Angina instável	25,8
IAM	14,4
Isquemia silenciosa	35,4
Território tratado, %	
Artéria descendente anterior	43,4
Artéria circunflexa	35,5
Artéria coronária direita	20,9
Doença multiarterial, %	14,4
Disfunção de VE (FE $< 40\%$), %	10,8

AVC = acidente vascular cerebral; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DAC = doença arterial coronária; FE = fração de ejeção; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; VE = ventrículo esquerdo.

respectivamente. Após a intervenção, a lesão residual foi de $4,2 \pm 4\%$. O stent Cypher™ foi utilizado na maioria dos casos (89%). As taxas de fluxo coronário TIMI 3 e de sucesso angiográfico foram de 99,6% e 98,8%, respectivamente (Tabela 2).

O seguimento clínico em até 7 anos (mediana, $2,8 \pm 1,8$ anos) foi obtido em 98,1% dos pacientes, não sendo o reestudo angiográfico obrigatório pelo protocolo. Durante o período de seguimento, a taxa combinada de eventos cardíacos adversos maiores foi de 12,8% (Figura 1), incluindo óbito cardíaco em 4,5%, infarto agudo do miocárdio em 4,2% e revascularização da lesão-alvo em 4,5% dos pacientes.

A taxa de trombose de stent nessa população foi de 1,5% (21 casos), sendo 14 casos (66%) classificados como trombose definitiva. Quanto à distribuição temporal, 9 trombozes definitivas ocorreram no primeiro ano do procedimento (6 subagudas e 3 tardias), e 5 ocorreram após o primeiro ano (muito tardias).

TABELA 2
Análise angiográfica quantitativa e características do procedimento

Características	1.683 lesões/ 1.818 stents
Extensão da lesão, mm	$16,6 \pm 9$
Extensão do stent, mm	$19,2 \pm 6,2$
Extensão do stent/extensão da lesão, mm	1,2
Stent implantado, %	
Cypher™	89
Taxus™	7,5
Xience™	3
Endeavor™	0,3
Biomatrix™	0,2
Pré-dilatação, %	64,1
Pós-dilatação, %	50
Pressão máxima de liberação, atm	$13,3 \pm 2,1$
Stents por lesão/por paciente	1,1/1,3
Diâmetro de referência do vaso, mm	$2,33 \pm 0,18$
Diâmetro dos stents, mm	$2,52 \pm 0,19$
Diâmetro luminal mínimo, mm	
Pré-procedimento	$0,76 \pm 0,73$
Pós-procedimento	$2,36 \pm 0,74$
Diâmetro de estenose, %	
Pré-procedimento	$68,1 \pm 10,7$
Pós-procedimento	$4,2 \pm 4$
Ganho agudo, mm	$1,61 \pm 0,43$
Fluxo TIMI 3, %	99,6
Sucesso angiográfico, %	98,8
Sucesso do procedimento, %	98

DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo refere-se à segurança e à eficácia bastante tardia dos stents farmacológicos no tratamento de vasos finos, cenário em que historicamente a intervenção percutânea com cateter-balão ou stents não-farmacológicos apresenta resultados menos expressivos.

O conceito de vaso fino varia bastante entre diversos estudos publicados, o que dificulta a tarefa de pôr em contexto nossos resultados diante de outros estudos. Enquanto alguns autores consideram vasos finos aqueles com calibre ≤ 3 mm, outros utilizam como valor de referência diâmetros de 2,75 mm e 2,5 mm. O que se sabe, de fato, é que há progressivo aumento das taxas de eventos adversos, sobretudo reestenose, proporcionalmente à diminuição do diâmetro de referência do vaso tratado. Na presente análise foram incluídos os vasos que consideramos realmente finos, ou seja, aqueles com diâmetro $\leq 2,5$ mm.

Ainda que os stents não-farmacológicos tenham impulsionado de forma marcante o desenvolvimento da cardiologia intervencionista, melhorando sobremaneira os resultados imediatos e tardios das intervenções apenas com cateter-balão, o uso desses dispositivos em alguns cenários de maior complexidade clínica e anatômica, dentre os quais tratamento de vasos finos, ainda representa um desafio, dada as elevadas taxas de eventos adversos, sobretudo recorrência da lesão na lesão-alvo. Recente meta-análise a respeito do uso de stents não-farmacológicos no tratamento de lesões em vasos finos demonstrou, ao final de um ano, taxa de eventos cardíacos adversos maiores de 27,8%, sobretudo em decorrência da elevada necessidade de nova revascularização da lesão-alvo (17,6%).⁵

Com o advento dos stents farmacológicos, com sua marcante capacidade de reduzir a proliferação neointimal e, conseqüentemente, a reestenose, nos mais

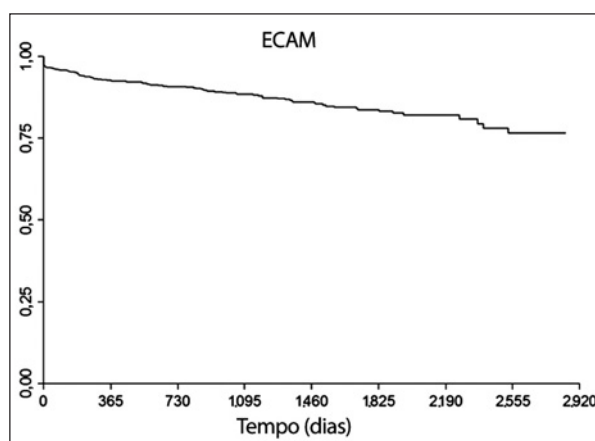


Figura 1 - Curva de sobrevivência livre de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM).

variados e complexos cenários clínicos e angiográficos, o tratamento de lesões em vasos finos ganhou novo alento.

No estudo *Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS)*, Schampaert et al.⁶ avaliaram de forma randomizada o desempenho do stent farmacológico Cypher™ vs. seu análogo não-farmacológico no tratamento de 100 pacientes com lesões longas em vasos finos. Nesse estudo, o uso do stent farmacológico associou-se a marcante redução da taxa de reestenose ao final de nove meses (4% vs. 18%; P = 0,05).⁶

Em 2007, Seabra-Gomes et al.⁷ publicaram os resultados do estudo multicêntrico PORTO, que avaliou o desempenho do stent farmacológico Cypher™ no tratamento de 324 lesões situadas em vasos de diâmetro $\leq 2,5$ mm. No estudo angiográfico de seis meses, a perda luminal no interior do stent foi de $0,07 \pm 0,37$ mm, a reestenose binária foi de 9,1%, a taxa de eventos cardíacos adversos maiores ao final de um ano foi de 8,6%, com apenas 5,6% de novas intervenções na lesão-alvo.⁷

A série de estudos TAXUS avaliou o desempenho do stent paclitaxel no tratamento de vasos finos. No estudo TAXUS IV, 176 pacientes com lesões em vasos de 2,5 mm foram randomizados para receber o stent Taxus™ ou seu análogo sem fármaco.⁸ Ao final de 12 meses, os pacientes que receberam stent farmacológico tiveram marcante redução da necessidade de nova intervenção na lesão-alvo (5,6% vs. 20,6%; P < 0,001).⁸ No estudo TAXUS V, analisou-se um subgrupo de pacientes (17,6% do total da população do estudo) randomizados para receber stent Taxus™ 2,25 mm ou seu equivalente não-farmacológico. Mais uma vez, o uso de stent farmacológico em vasos de muito pequeno calibre associou-se a significativa redução das taxas de reestenose (31,2% vs. 49,4%; P = 0,03).⁹

Na comparação direta entre os stents farmacológicos com sirolimus e paclitaxel para tratamento de pequenos vasos, o uso de stent com sirolimus esteve associado a menores taxas de perda luminal intrastent, reestenose binária e necessidade de nova revascularização da lesão-alvo.¹⁰

Os resultados do presente estudo corroboram a eficácia dos stents farmacológicos nesse cenário de maior complexidade angiográfica. A despeito de a população aqui avaliada ter um perfil clínico e angiográfico mais complexo que os pacientes incluídos nos estudos controlados supracitados, as taxas de eventos cardíacos adversos maiores e de reestenose mimetizaram os resultados dos ensaios randomizados. Esses achados devem-se, em parte, a dois principais fatores: uso preponderante de stents com sirolimus e ausência de reestudo angiográfico de rotina. Aliado a isso, o uso rotineiro de angiografia quantitativa on-line para guiar

a intervenção e a realização de pré e pós-dilatação sempre que necessário ajudam a explicar os excelentes resultados aqui apresentados.

Limitações do estudo

Uma das principais limitações deste estudo refere-se à ausência de um grupo controle tratado com stents não-farmacológicos, uma vez que o Registro DESIRE representa a experiência clínica de uma única instituição, onde os stents farmacológicos vêm sendo utilizados como estratégia preferencial em pacientes com indicação de intervenção coronária percutânea no mundo real. Ademais, a predominância na utilização de um stent farmacológico (Cypher™) sobre os demais em proporções não-balanceadas, com indicações baseadas na disponibilidade, nas características anatômicas e da lesão, na apresentação clínica e na preferência do operador, impossibilitaram a comparação de diferentes stents farmacológicos disponíveis nesse cenário.

CONCLUSÕES

Na presente análise do Registro DESIRE, a utilização dos stents farmacológicos associou-se a excelentes resultados agudos e tardios no tratamento de lesões de vasos de fino calibre em pacientes não selecionados. Merece destaque o fato de no seguimento clínico tardio não terem sido observados problemas relacionados à segurança desses dispositivos, com baixas taxas de trombose em todas as fases de evolução desses pacientes.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam inexistência de conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Lee CW, Park DW, Lee BK, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, et al. Predictors of restenosis after placement of drug-eluting stents in one or more coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2006; 97(4):506-11.
2. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(3):720-4.
3. Mauri L, Orav EJ, O'Malley AJ, Moses JW, Leon MB, Holmes DR, et al. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005;111(3):321-7.
4. Sousa A, Costa JR Jr, Moreira AC, Cano M, Maldonado G, Costa RA, et al. Drug-Eluting Stents in the Real World (DESIRE) Registry. Long-term clinical outcomes of the Drug-Eluting Stents in the Real World (DESIRE) Registry. *J Interv Cardiol*. 2008;21(4):307-14.
5. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, Gasparini GL, Anselmi M, Morando G, Turri M, et al. Is bare-metal stenting superior to balloon angioplasty for small vessel coronary artery disease? Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2005;26(9):881-9.
6. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M,

- Title LM, et al. for the C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1110-5.
7. Seabra-Gomes R, Sousa JE, Sousa A, Teles R, Pereira H, Farto Abreu P, et al. Small coronary arteries treated with sirolimus-eluting stents: one-year results of the PORTO multicentre registry. *EuroIntervention*. 2007;3(2):197-205.
 8. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109(16):1942-7.
 9. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1215-23.
 10. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schömig A, et al. Randomized trial of paclitaxel and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*. 2006;27(3):260-6.