

Reestenose após angioplastia transluminal coronária: o problema clínico

P.L. DA LUZ, M.C. SOLIMENE

Divisão de Clínica, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

UNITERMOS: Angioplastia transluminal coronária. Reestenose. Terapêutica.

KEY WORDS: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Restenosis. Therapeutics.

REESTENOSE EM ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL CORONÁRIA

A angioplastia transluminal coronária (ATC) é, na atualidade, um dos métodos mais importantes para o tratamento das lesões obstrutivas coronárias. No entanto, a ATC enfrenta um paradoxo: por um lado, o campo de aplicação do método vem se ampliando constantemente — pacientes com múltiplos vasos lesados, disfunção ventricular importante, choque cardiogênico, infarto agudo e artérias coronárias ocluídas vêm sendo tratados com frequência crescente; por outro, as complicações decorrentes do método, agudas e crônicas, continuam no mesmo patamar. Por sua frequência, em 30% a 50% dos casos, implicações clínicas e custos, a reestenose é o principal problema que limita o sucesso terapêutico^{1,2}. Recentemente, várias tentativas têm sido feitas para combatê-la, usando-se modificações técnicas como laser, *rotablator*, aterectomia e *stents*. A remoção mais ampla de tecido pela aterectomia e o uso de dispositivos intracoronários (*stents*) emergem como alternativas promissoras, mas até o momento não resolveram definitivamente o problema da reestenose e a necessidade de novos procedimentos de revascularização miocárdica continua. O paradoxo acima referido cria dilemas importantes para o médico prático. Destes, o mais relevante talvez seja quando preferir tratamento clínico, ATC ou revascularização cirúrgica para determinado paciente. Isto assume caráter fundamental diante de avanços importantes em tratamentos clínicos^{3,4} que mostram regressão de lesões ateroscleróticas, ou cirúrgicos, com excelente sobrevida a longo prazo. Por tudo isso, o problema da reestenose coronária é de relevância na prática médi-

ca. Neste trabalho, faremos uma revisão do estado atual da reestenose coronária, resumindo as mais recentes tentativas de preveni-la e focalizando aspectos práticos relativos à conduta em doentes submetidos à angioplastia.

CONCEITO DE REESTENOSE

A definição de reestenose angiográfica não tem sido uniforme e nem sempre o critério utilizado corresponde à evolução clínica do paciente; por outro lado, não existe um consenso sobre qual seja a melhor definição.

Pela avaliação visual, uma estenose maior que 50% ou um aumento da lesão residual imediata (menor que 50%) para valores maiores que 50% seriam indicativos de reestenose⁵. Quando se utiliza a angiografia quantitativa, a reestenose poderia ser definida como a diminuição maior que 0,72mm no diâmetro luminal mínimo, em comparação com o resultado imediato⁶. Em contrapartida, existe sempre um certo número de doentes que ficam classificados como portadores de reestenose por uma definição, mas não pelas outras.

Gershlick *et al.*⁷ utilizaram as quatro definições mais aceitas para reestenose angiográfica, em 135 pacientes submetidos à ATC, e procuraram verificar qual delas melhor se correlacionaria com a evolução clínica. As definições angiográficas escolhidas foram: 1) perda de 50% do ganho inicial (NHLBI-IV); 2) perda de 50% do ganho absoluto; 3) perda igual ou maior que 2 desvios padrões das medidas obtidas; 4) estenose maior que 50% na evolução (NHLBI-V). A reestenose clínica foi definida pela necessidade de internação hospitalar por angina recorrente ou pela presença de angina ou teste de esforço positivo, após seis meses de evolução. Sessenta doentes, dentre 125 reestudados (48%), tiveram algum indício clínico de reestenose; a incidência de reestenose clínica em cada definição angiográfica revelou que as melhores correlações foram obtidas quando foram utilizadas as definições angiográficas 1 e 2. Por outra, a angina recorrente, que exige internação hospita-

lar, foi o melhor preditor de reestenose angiográfica, independente da definição utilizada. No seguimento de seis meses, o teste de esforço positivo, isoladamente, não se correlacionou com reestenose importante, fazendo com que os autores interrogassem a validade do método para a avaliação de pacientes submetidos à ATC.

Ellis *et al.*⁸, reavaliando 101 locais de reestenose, definida como obstrução igual ou maior que 50% em múltiplas projeções, concluíram que as lesões mais propensas à reestenose eram as residuais maiores que 30% e as localizadas em regiões angulares. Para esses autores, a morfologia da lesão, a presença de ulceração, ectasias e calcificações não foram preditores de reestenose; o grau de estenose e o gradiente antes do procedimento também não foram fatores importantes.

Assim, em vista dessas divergências em face da definição da reestenose, compete a cada investigador explicitar claramente a definição usada em cada estudo para que ele possa ser corretamente interpretado e comparado a outros.

Um ponto importante é a conceituação de reestenose clínica, ou seja, a situação em que sintomas de isquemia miocárdica se associam à reestenose hemodinâmica. Embora a reestenose hemodinâmica ocorra em 30-50% dos casos, a reestenose clínica é bem menos comum, atingindo, aproximadamente, 26% dos pacientes submetidos a ATC⁷. Esta distinção tem importância prática, uma vez que pacientes assintomáticos, mesmo com reestenose hemodinâmica, têm, habitualmente, curso clínico sem eventos. Assim, para efeitos de procedimentos de investigação ou tratamento, o parâmetro que merece maior consideração parece ser a evolução clínica.

MECANISMOS

Os mecanismos da reestenose humana têm sido estudados a partir de modelos experimentais. Um dos elementos mais importantes é a formação de uma camada de neo-íntima no local da lesão pelo balão. A lesão reestenótica é tipicamente fibroproliferativa, com abundância de elementos celulares e matriz extracelular, e que se situa na junção placa-parede normal⁹.

No processo da reestenose existe uma seqüência de eventos celulares, que podem ser divididos em três fases, embora essas fases possam não ser completamente individualizadas¹⁰. Na fase 1, a lesão vascular causa desnudação endotelial, rompimento da neo-íntima, rotura da lâmina elástica interna, lesão das células musculares lisas da camada média e fratura e compressão da placa.

Pela progressão do estiramento, pode ocorrer dissecção da camada média e dilatação da média e adventícia. Há interação de plaquetas e trombina com a parede lesada e liberação de substâncias vasoativas, tais como tromboxano e serotonina; são liberados, também, fatores de crescimento derivados de plaquetas (FCDP), fator de crescimento epidérmico (FCE), fator de crescimento fibroblástico (FCF) e fator transformador beta (FTB). Na fase 2, há ativação e replicação das células musculares lisas e sua migração da camada média para a íntima. Na fase 3, ocorre auto-replicação das células musculares lisas agora presentes na camada interna. Essas células sofrem uma mudança fenotípica: passam de células contráteis para células sintéticas. Quando elas perdem a capacidade de se replicar, passam a produzir proteoglicanos, sulfato de condroitina, dermatan-sulfato e heparan-sulfato, e há a modulação da matriz extracelular e remodelação do vaso. Acontece formação de colágeno oriundo de fibroblastos e células musculares lisas, e de fibras de elastina. A fase 1 dura de minutos a horas, e a fase 2 pode demorar dias ou semanas; a neo-íntima se desenvolve de 30 a 60 dias após a lesão e pode continuar a crescer durante meses. A remodelação do vaso depende da modulação da matriz; na fase 3, ocorre a reendotelização do vaso lesado. A magnitude da neo-íntima pode atingir valores consideráveis quando comparada à espessura da camada média arterial. De uma estrutura praticamente linear situada logo abaixo do endotélio, a região da íntima pode atingir 4-5 vezes a espessura da camada muscular lisa, como demonstrado em coelhos normais submetidos a angioplastia¹¹.

Atualmente, admite-se que o processo de reestenose não seja apenas o resultado de proliferação, crescimento e ativação celulares. Descreve-se uma remodelação arterial, resultante das alterações estruturais da parede do vaso após os procedimentos de ATC. Essa remodelação é avaliada pelas mudanças na área total do vaso ou na área circunscrita pela lâmina elástica interna e, em alguns casos, talvez seja o principal fator envolvido na reestenose; alternativamente, vasoconstrição crônica associada à pouca formação de neo-íntima pode contribuir decisivamente para reestenose. Por outro lado, um alargamento compensatório do vaso chega a acomodar uma quantidade significativa de neo-íntima, preservando a área luminal¹².

A remodelação arterial humana foi bem descrita por Glagov *et al.*¹³; esses autores observaram, em necrópsias humanas, um alargamento adaptativo do tronco da coronária esquerda em resposta à expansão progressiva da placa; esse alargamento ocorre no sentido externo do vaso e manteria a

área luminal até placas ocupando 40% da área. Hoje se sabe que esse processo não é exclusivo do tronco coronário esquerdo, mas ocorre em qualquer artéria coronária, que assim mantém sua luz enquanto a placa aterosclerótica se desenvolve.

Kakuta *et al.*¹⁴ verificaram experimentalmente que, após a angioplastia em artéria ilíaca de coelho, a área circunscrita pela lâmina elástica interna aumentava 20%, quando se comparavam as medidas imediatas e após quatro semanas; o aumento compensatório do vaso acomodava 60% da neo-íntima formada e limitava o estreitamento; nos animais com e sem reestenose, o que diferia não era a área intimal e, sim, a maior área de lâmina elástica interna encontrada nos sem reestenose. Nos animais com reestenose, para um determinado aumento na área intimal, havia um menor aumento de lâmina elástica interna, sugerindo a existência de um alargamento compensatório inadequado. Na verdade, a remodelação vascular, e não a formação de neo-íntima, foi o principal mecanismo de reestenose, nesse estudo.

Em análise recente de 82 pacientes submetidos com sucesso à ATC com balão¹⁵, observamos três tipos distintos de resposta do vaso: a) um grupo de doentes apresentou reestenose típica; b) outro grupo apresentou resposta direcionalmente semelhante, i.e, certa redução de ganho inicial, porém quantitativamente menor que o primeiro, não chegando à reestenose; c) um terceiro grupo com resposta diametralmente oposta, ou seja, houve uma dilatação adicional, espontânea, da lesão tratada. Interpretamos tais achados como indicativos de que neste último grupo a remodelação benéfica excedeu claramente a formação de neo-íntima, resultando num ganho adicional na luz do vaso ao nível da lesão.

O mecanismo exato da remodelação após a angioplastia não está determinado; frequentemente, ocorre a dissecação arterial que se estende pelas camadas média e íntima¹⁶; admite-se que a dissecação possa enfraquecer segmentos da parede do vaso e causar sua dilatação, como resposta ao estiramento resultante do crescimento da íntima; por outro lado, a resposta inflamatória à lesão pelo balão poderia iniciar a remodelação por meio da liberação de enzimas proteolíticas¹². O papel da remodelação arterial após aterectomia ou implante de *stents* não está determinado. Na grande maioria, os estudos cujo objetivo foi a prevenção da reestenose após a angioplastia foram direcionados apenas à prevenção da hiperplasia neo-intimal ou processos trombóticos ou espasmo, e não procuraram intervir no processo de remodelação. Talvez essa seja a principal explicação para o fato de todas

Tabela — Prevenção da reestenose após angioplastia

| Mecanismo | Agente |
|--|---|
| I. Retração e espasmo cálcio | Bloqueadores dos canais de cálcio |
| II. Ativação plaquetária | AAS, dipiridamol, antagonistas dos receptores TXA ₂ , inibidores da sintetase do TXA ₂ , prostaciclina, ticlopidina, ácidos ômega 3 |
| III. Formação de trombo | Anticoagulantes orais, heparina, heparina de baixo peso molecular |
| IV. Proliferação de células musculares lisas | Inibidores da ECA, lovastatina, angiopeptina, heparina de baixo peso molecular, colchicina |
| V. Fatores de crescimento | Antagonistas do FCDP |
| VI. Processos inflamatórios | Esteróides, ebselen |

ECA = enzima de conversão da angiotensina; FCDP = fator de crescimento derivado de plaquetas; TXA₂ = tromboxano A₂.

as intervenções farmacológicas realizadas até o momento não terem sido bem sucedidas.

TENTATIVAS DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA PREVENÇÃO DA REESTENOSE HUMANA

Os estudos dirigidos para a prevenção da reestenose após angioplastia têm objetivado interferir na cadeia complexa de eventos que levam à recidiva da lesão, cada qual procurando bloquear um mecanismo, considerado fundamental. Na tabela estão os principais resultados desses estudos.

I - Bloqueadores dos canais de cálcio

Foram realizados alguns trabalhos envolvendo o uso de bloqueadores de canais de cálcio com o objetivo de diminuir a incidência do espasmo coronário, que, possivelmente, influi na reestenose. O uso de nifedipina¹⁷ ou de diltiazem^{18,19} foi, inicialmente, desapontador; um relato preliminar de Unverdorben *et al.*²⁰ mostrou índices de reestenose significativamente menores, em 170 pacientes, pelo uso de diltiazem 180mg/dia (21,4%) vs. placebo (38,4%) (p <0,05); entretanto, a margem estatística foi limítrofe e os resultados carecem de confirmação com maior número de pacientes.

Hillegass *et al.*²¹ publicaram uma meta-análise dos cinco estudos existentes na literatura com grupo controle e que visaram avaliar o papel dos antagonistas do cálcio na redução da reestenose

após ATC. Isoladamente, os estudos não tinham número suficiente de pacientes para se analisar o efeito do tratamento; em conjunto, foram estudados 919 pacientes e foi observada redução de 30% da estenose angiográfica nos grupos tratados. Apenas o relato de O'Keefe *et al.*¹⁹, com 201 pacientes, documentou os eventos ocorridos no seguimento: quatro no grupo tratado e dois no grupo placebo (NS). Esses estudos utilizaram drogas diferentes, diversas definições de reestenose e diferentes métodos angiográficos de avaliação. Os autores concluíram a meta-análise sugerindo um possível benefício dos antagonistas do cálcio na prevenção da reestenose e acreditando que um estudo clínico em larga escala deveria ser planejado.

Portanto, há evidências sugestivas de um papel benéfico dos antagonistas do Ca⁺⁺, mas, a rigor, a questão ainda não está resolvida.

II — Antiplaquetários

A *aspirina* (AAS), diminuindo os níveis de TXA₂ por inibição da ciclooxigenase, age como antiagregante plaquetário e impede o espasmo coronário. Entretanto, o estudo canadense de Schwartz *et al.*²² mostrou apenas a diminuição na incidência de infarto periprocedimento e não da reestenose, que ficou em 37%, com ou sem tratamento. Pelo contrário, o estudo australiano de Taylor *et al.*²³ mostrou uma redução significativa do índice de reestenose nos pacientes tratados com 100mg de AAS (25%), comparados aos controles (38%) (p < 0,025); os autores ainda verificaram que o aumento tardio da estenose foi maior nos não-tratados. No M-HEART II²⁴ também não se encontrou diferença entre os resultados obtidos pelo uso de AAS na dose de 325mg/dia vs. placebo.

Três estudos multicêntricos avaliaram o papel dos inibidores seletivos dos receptores de tromboxano A₂ na reestenose; esses estudos, CARPORT²⁵, GRASP²⁶ e M-HEART II²⁴ não encontraram resultados benéficos, apesar de os pacientes terem demonstrado diminuição significativa de eventos cardíacos periprocedimento pelo uso da medicação.

Da mesma forma, a *ketanserina*, inibidor da serotonina²⁷, e o ciprostone, análogo da prostaciclina²⁸, falharam em reduzir a incidência da reestenose após angioplastia; em um relato, o ciprostone diminuiu significativamente a incidência da reoclusão abrupta do vaso¹⁴.

O estudo PARK, visando a utilização da ketanserina em maior número de pacientes, encontra-se em andamento¹. Também o estudo TACT, que testa o valor da ticlopidina na prevenção da reestenose¹.

A suplementação da dieta com *ácidos ômega-3*

(eicosapentanóico e docosa-hexanóico), teoricamente, poderia ser benéfica desde que, experimentalmente, tais substâncias causem diminuição da agregação plaquetária, da hiperplasia da íntima e inibição do FCDP. Os estudos clínicos tiveram, entretanto, resultados conflitantes. Houve sete estudos controlados por placebo, dos quais quatro mostraram benefício e três, não¹; no maior deles, de Reis *et al.*²⁹, foram avaliados 204 pacientes tomando altas doses do medicamento (6g/dia); não houve redução dos índices de reestenose pelo tratamento. Recentemente, no estudo FORT³⁰, o índice de reestenose permaneceu 41%, apesar do tratamento com óleo de peixe; entretanto, os autores relataram a possibilidade da regressão espontânea da reestenose e estabilização clínica nos doentes com re-estenose angiográfica assintomática.

A possível ação de antiplaquetários mais potentes tem sido analisada. No estudo EPIC³¹, testou-se a ação de um anticorpo monoclonal (*fragmento Fab do C7E3*) dirigido contra a glicoproteína IIb/IIIa das plaquetas, no sentido de interromper a via final comum da agregação plaquetária. Foram analisados pacientes submetidos à angioplastia e/ou aterectomia em vigência de processo isquêmico agudo (angina instável, infarto recente ou em evolução e com aspecto angiográfico de "alto risco"); tratava-se de doentes com possibilidade de apresentar trombos intraluminares. Nesse estudo duplo cego, a reestenose clínica, avaliada pela incidência de eventos coronários, foi significativamente menor, em 30 dias (redução de 35%) e em seis meses (redução de 23%), nos tratados por *bolus* do anticorpo C₇E₃, 24 horas antes do procedimento, seguido por infusão da droga por 12 horas. Entretanto, o sangramento e a necessidade de transfusão foram complicações significativas do tratamento, e o procedimento só foi testado em pacientes de maior risco.

Por outro lado, em dezembro de 1995, o estudo EPILOG foi interrompido antecipadamente ao se completar uma análise de primeiros 1.500 pacientes. Nesse estudo analisou-se o efeito de anticorpo C₇E₃ Fab contra a glicoproteína IIb/IIIa, que é a via final comum da ativação plaquetária, em pacientes de baixo e alto risco submetidos a ATC. Observou-se que o grupo tratado experimentou redução significativa de infarto e morte, em relação ao grupo controle³². Assim, o bloqueio do receptor da glicoproteína IIb/IIIa com anticorpo monoclonal emerge como uma forma eficiente de antagonizar reestenose.

III — Antitrombóticos

Os estudos que utilizaram anticoagulantes

orais ou sistêmicos tiveram como base a hipótese que os trombos murais no local da angioplastia podem ser responsáveis pela formação de matriz de fibrina, onde as células musculares lisas migram e proliferam. Desse modo, a aplicabilidade do método para pacientes estáveis e a influência na regressão angiográfica não foram determinadas; teoricamente, o impedimento da formação do trombo poderia influir na prevenção de reestenose. Entretanto, os estudos que utilizaram heparina³³, coumadina³⁴ ou warfarina³⁵ não mostraram benefício. Mesmo a enoxaparina (heparina de baixo peso molecular), que tem efeitos antiproliferativos em modelos experimentais, não influenciou nos índices de reestenose; no estudo multicêntrico ERA³⁶, recentemente publicado, esses índices permaneceram elevados (50%) após seis meses, em pacientes submetidos ao uso de enoxaparina vs. placebo. Ainda não dispomos dos resultados do estudo EMPAR, também testando a enoxaparina¹. No estudo SHARP³⁷, não houve, também, benefício pelo uso, a longo prazo, de altas doses de heparina subcutânea não-fractionada após a angioplastia bem sucedida.

Não dispomos dos resultados do estudo HISTORIC, que avalia o papel da hirudina na prevenção da reestenose¹; entretanto, no estudo HELVETICA³⁸, em que se comparou o uso de heparina com hirudina após angioplastia apenas em casos de angina instável, verificou-se diminuição de eventos cardíacos precoces pelo emprego da segunda; apesar disso, os diâmetros lúmen coronários após seis meses foram semelhantes nos pacientes tratados com ambas as drogas.

IV — Inibidores da proliferação de células musculares lisas

A *lovastatina*, inibidor da hidroximetil-glutarilcoenzima A redutase, demonstrou propriedades antiproliferativas após a lesão vascular em modelos experimentais; além disso, sua utilização permite a redução da LDL plasmática, o que possibilitaria reversão ao normal da disfunção endotelial associada à hipercolesterolemia³⁹. Entretanto, os resultados do Lovastatin Restenosis Trial⁴⁰ foram desapontadores: apesar da redução dos níveis de LDL em 42%, não houve diminuição das reestenoses coronárias no grupo tratado. Por outro lado, níveis elevados de Lp(a) poderiam influir na reestenose após angioplastia; recentemente, no estudo L-ART⁴¹, foram relatados importantes reduções nos níveis plasmáticos de Lp(a) por aférese, associadas à diminuição dos índices de reestenose pós-angioplastia, em período de 2 a 9 meses. A Lp(a) poderia promover a reestenose por diminuir a

atividade fibrinolítica do sangue, pela liberação de fatores de crescimento, proliferação de células musculares lisas e aumento de matriz extracelular. Encontra-se em andamento o estudo FLARE (estudo da fluvastatina)⁴².

A *colchicina* é um antimitogênico que, experimentalmente, causa a diminuição de placas ateroscleróticas após a lesão vascular por balão. Entretanto, estudos de O'Keefe *et al.*⁴³, envolvendo 197 pacientes, e o estudo CART⁴⁴ falharam em demonstrar efeito benéfico da droga nos índices de reestenose.

Os *inibidores da enzima de conversão da angiotensina* também demonstraram, experimentalmente, efeito antiproliferativo; embora não se saiba seu mecanismo exato de ação, supõe-se que seja por inibir a atividade mitogênica da angiotensina II. No estudo europeu MERCATOR⁴⁵, foram avaliados 595 pacientes utilizando cilazapril vs. placebo e não se demonstrou ação do medicamento na redução da reestenose, em seis meses. Na versão americana desse estudo (MARCATOR *trial*)⁴⁶, utilizando-se doses de cilazapril bem superiores às do estudo europeu, chegou-se às mesmas conclusões; os autores apontaram como preditores de reestenose a duração da angina menor que seis meses, infarto prévio do miocárdio e grandes alterações na luz arterial pós-angioplastia, em relação à luz pré-procedimento. Outro estudo, realizado com fosinopril, foi interrompido por não ter sido demonstrado efeito benéfico da droga⁴⁷. Recentemente, foi relatado que o pré-tratamento por sete dias com cilazapril antes da angioplastia, seguido de seu uso continuado por seis meses, reduziu significativamente os índices de reestenose⁴⁸; entretanto, o pequeno número de pacientes do estudo não permitiu conclusões definitivas. Aguardam-se os resultados do estudo QUIET (estudo do quinapril)¹.

A *angiopeptina*, octapeptídeo cíclico análogo da somatostatina, foi eficaz na inibição da proliferação miointimal após lesão coronária por balão em modelos experimentais; entretanto, em clínica, não reduziu os índices de reestenose, apesar de ter resultado em significativa diminuição de eventos coronários e da necessidade de novos procedimentos de revascularização, no período de 12 meses⁴⁹.

V — Inibidores específicos dos fatores de crescimento

Recentemente, foi analisada a possível influência, na reestenose, de um agente inibidor da fosfodiesterase, que é antagonista do FCDP, a *triazolopirimidina* (*Trapidil*). Os resultados iniciais

foram encorajadores e houve redução significativa dos índices de reestenose, 19,4% vs. 41,7% (trapidil vs. AAS-dipiridamol) em 92 pacientes em seis meses²⁵, e 20% vs. 38% (trapidil vs. dipiridamol em 160 doentes) em quatro meses⁵⁰. No estudo italiano STARC⁵¹, comparando-se a eficácia do trapidil vs. aspirina, verificou-se redução significativa dos índices de reestenose em seis meses, pelo uso de trapidil em relação à aspirina em 254 pacientes; os índices foram, respectivamente, de 24,2% vs. 39,7%, comparando os grupos de pacientes, e 23,3% vs. 36,9%, comparando as estenoses nos vasos coronários. O grupo tratado com trapidil mostrou menor incidência de angina recorrente, embora o número de infartos não-fatais e cirurgias de revascularização fossem similares. Torna-se necessária a experiência com maior número de pacientes para definir o real benefício da utilização desses fármacos.

VI — Antiinflamatórios

Os *esteróides* são substâncias com propriedades antiinflamatórias e antiproliferativas, entre outras. Um estudo inicial com 102 pacientes não mostrou benefício pela administração de metilprednisolona venosa, dois dias antes do procedimento, seguida pela administração de prednisona durante uma semana⁵². O grupo M-HEART⁵³ estudou 722 doentes após angioplastia bem sucedida, que receberam dose única de metilprednisolona venosa 2 a 24 horas antes do procedimento, mas os resultados foram desapontadores, com índices de reestenose de 40% no grupo tratado vs. 39% no grupo placebo. Não ficou claro se os esquemas terapêuticos propostos, diferentes para os dois estudos, seriam os adequados para o efeito antiproliferativo pleno.

Um relato inicial com o *ebsele*n, antiinflamatório e antioxidante, sugeriu eficácia desse produto na diminuição dos índices de reestenose em três meses em 79 pacientes após angioplastia bem sucedida⁵⁴.

NOVOS DISPOSITIVOS E ESTRATÉGIAS NA PREVENÇÃO DA REESTENOSE ATRECTOMIA

Os dispositivos utilizados na atrectomia permitem a remoção de tecido arterial e, assim, possibilitam a obtenção de diâmetros coronários mais amplos. Desse modo, pensou-se que seu emprego poderia minimizar a perda tardia do ganho inicial, que aconteceria por proliferação neo-intimal; assim, o estreitamento resultante não seria suficiente para prejudicar o fluxo coronário, e a incidência de reestenose coronária poderia ser reduzida⁵⁵.

Entretanto, os índices de reestenose permaneceram em torno de 32%, pouco menores que os 42% após os procedimentos convencionais de ATC⁵⁶. Nenhum dos sistemas conhecidos, seja a atrectomia direcional, a rotação-abrasão (*rotablator*) ou a atrectomia transluminal de extração (TEC), conseguiu reduzir os índices de reestenose que persistiram ao redor de 40%^{55,57}. Os trabalhos que utilizaram a técnica de laser (*excimer laser*) referiram incidências de reestenose entre 48% e 57%^{1,4}.

No estudo CAVEAT⁵⁸, foram comparados os resultados da atrectomia direcional, em 512 pacientes, com os da ATC, em 500 outros doentes. Foi um estudo "randomizado", realizado em 35 centros dos Estados Unidos e da Europa. Os pacientes de ambos os grupos eram equiparáveis quanto a sexo, idade, fatores de risco coronário, presença de infarto prévio ou angina instável, padrão arterial coronário e função ventricular. Na comparação, observou-se que a estenose foi mais facilmente reduzida para 50% ou menos, pelo uso da atrectomia (89%) que pelo uso da ATC (80%; $p < 0,001$); por outra, a atrectomia possibilitou a obtenção imediata de calibres vasculares maiores (ganho de 1,05mm vs. 0,86mm, $p < 0,001$). Entretanto, o índice de complicações imediatas incluindo infarto do miocárdio, reoclusão, cirurgia de emergência e morte, foi significativamente maior nos pacientes submetidos à atrectomia (11% vs. 5%, $p < 0,001$). Após seis meses, o índice de reestenose foi de 50% para a atrectomia e 57% para a ATC ($p = 0,06$), e, em ambos os procedimentos, a reestenose foi inversamente proporcional ao tamanho da luz vascular obtida após a dilatação; a probabilidade de infarto do miocárdio e morte nesse período foi significativamente maior para o grupo da atrectomia (8,6% vs. 4,6%, $p = 0,007$). Desse modo, apesar do maior ganho inicial, não se demonstrou benefício clínico. Nas lesões proximais da artéria descendente anterior, o diâmetro da luz vascular foi significativamente maior no grupo atrectomia, mas esse resultado não se associou à melhor evolução clínica ou à diminuição de complicações imediatas; após um ano de evolução, houve significativo aumento de morte e infartos do miocárdio no grupo atrectomia⁵⁹.

Em um recente estudo canadense, CCAT⁶⁰, procurou-se avaliar os resultados de atrectomia (138 pacientes) ou ATC (136 pacientes) na artéria descendente anterior. O sucesso inicial foi maior, embora não significativamente, no grupo atrectomia (94% vs. 88%, $p = 0,061$); entretanto, o índice de complicações imediatas foi semelhante nos dois grupos. Após seis meses de evolução, os índices de reestenose foram de 46% para atrectomia e 43%

para a ATC, o diâmetro luminal mínimo foi semelhante nos dois grupos e também a ocorrência de eventos coronários, tais como angina, infarto do miocárdio, nova revascularização e morte.

Desse modo, todos esses estudos demonstraram que nem sempre o sucesso angiográfico imediato se associa à evolução clínica mais favorável.

“STENTS”

O implante de dispositivos vasculares intracoronários (*stents*) poderia reduzir os índices de reestenose por dois mecanismos⁵⁵: a) supressão da retração elástica, principalmente nas lesões excêntricas e calcificadas; b) maior recuperação da geometria da luz coronária. Por outra, o implante de *stents* impediria ou serviria para tratar o fechamento abrupto do vaso após angioplastia convencional⁵⁷. Os investigadores de estudos multicêntricos, na Europa⁶¹ e nos Estados Unidos⁶², procuraram verificar a influência do implante dos *stents* nos índices de reestenose coronária.

No estudo europeu BENESTENT⁶¹, foram avaliados pacientes estáveis uniarteriais escolhidos ao acaso para o implante do *stent* (262 pacientes) ou ATC (258 doentes); os doentes dos dois grupos eram equiparáveis quanto às características clínicas e angiográficas. Todos os pacientes do grupo *stent* receberam anticoagulante durante três meses após o procedimento. Os eventos clínicos intrahospitalares foram semelhantes nos dois grupos, embora o grupo *stent* apresentasse maior incidência de sangramento e complicações vasculares. Após sete meses de evolução, os eventos clínicos foram significativamente maiores no grupo ATC (30% vs. 20%, $p=0,02$); esse resultado talvez seja devido à menor necessidade de nova angioplastia no grupo *stent*. No grupo *stent*, o diâmetro luminal mínimo foi $1,82 \pm 0,64$ mm, e no grupo ATC, $1,73 \pm 0,55$ mm ($p=0,09$); os índices de reestenose foram, respectivamente, 22% e 32% e, assim, significativamente menores para o grupo *stent* ($p=0,02$).

No estudo americano STRESS⁶², foram avaliados indivíduos sintomáticos, selecionados para o implante de *stent* (205 pacientes) ou angioplastia (202 doentes); os dois grupos eram semelhantes quanto a idade, fatores de risco coronário, infarto prévio do miocárdio e número de vasos lesados; entretanto, no grupo *stent*, houve predomínio significativo de pacientes do sexo masculino e de lesões excêntricas e mais longas. Todos os pacientes do grupo *stent* receberam anticoagulante durante um mês após o procedimento. O grupo *stent* apresentou maior índice de sucesso imediato (96,1% vs. 89,6%, $p=0,011$) e maior luz vascular

após procedimento ($2,49 \pm 0,43$ mm vs. $1,99 \pm 0,47$ mm, $p < 0,001$). Após seis meses de evolução, persistiu a presença de maiores lumens coronários no grupo *stent* e o índice de reestenose foi significativamente menor nesse grupo (31,6%), quando comparado ao grupo ATC (42,1%, $p=0,046$); os eventos clínicos foram semelhantes nos dois grupos, embora o grupo *stent* demonstrasse menor necessidade de nova revascularização.

A análise desses dois estudos mostrou que, apesar da diminuição dos índices de reestenose pelo uso do *stent*, as cifras ainda permaneceram elevadas: 22%⁶¹ e 31,6%⁶²; por outra, a diminuição da reestenose ou não se associou a benefício clínico relevante⁶², ou então, a melhor evolução foi conseguida às custas de maior risco de complicações vasculares e internações hospitalares mais prolongadas⁶¹.

As discrepâncias entre benefício angiográfico e clínico verificadas nos procedimentos de aterectomia e implante de *stents*, associadas aos índices ainda elevados de reestenose, constituem a maior limitação da indicação desses procedimentos, na atualidade.

O uso de ultra-som intravascular (UIV) trouxe novas perspectivas para o emprego dos *stents* e, talvez, da própria ATC como um todo. Usando UIV, Colombo *et al.*⁶³ revelaram que cerca de 80% dos *stents*, apesar de angiograficamente bem posicionados, não estavam suficientemente dilatados; a dilatação inadequada poderia ser a principal causa da trombose dessas próteses, e não a trombogenicidade do componente metálico. Desse modo, se o *stent* tivesse a expansão adequada confirmada por ultra-som, a anticoagulação poderia ser desnecessária. Baseados nessa hipótese, esses autores publicaram estudo que traz uma modificação no enfoque do implante de *stents*. Eles implantaram *stents* Palmaz-Schatz em 359 pacientes e, guiados pelo (UIV), procuraram conseguir uma expansão adequada dos dispositivos que cobrisse toda a extensão da lesão; para isso, utilizaram pressões elevadas de inflação ($14,9 \pm 3,0$ atm) e a relação balão/vaso de $1,17 \pm 0,19$; quando necessário, foram utilizados múltiplos *stents* para a cobertura total da lesão. Foram utilizados apenas antiplaquetários como medicação adjuvante. As complicações iniciais foram minimizadas pelo uso de balões de tamanho adequado e, após seis meses, o índice de reestenose foi de 13,1%. Esse trabalho teve grande repercussão e levou a notável ampliação do uso dos *stents* em praticamente todo o mundo. Na Europa e nos Estados Unidos, esses instrumentos têm sido empregados em 30% a 50% dos pacientes submetidos a ATC. O tempo de permanência hospitalar foi diminuído

consideravelmente, e a anticoagulação convencional praticamente abolida. No Brasil, experiências iniciais são boas, e a limitação principal a seu uso é o preço, que fica ao redor de US\$ 3,200.00.

OUTRAS ESTRATÉGIAS

"Anti-sense" therapy

Recentemente, aventou-se a possibilidade da utilização de oligonucleotídeos "anti-sense" (<30bp), com a finalidade de interromper a seqüência de fenômenos intracelulares que levam à replicação celular. Eles atuam em nível dos genes e têm vários alvos específicos, uma vez que essa seqüência é complexa⁶⁴. Essa estratégia, naturalmente, parte do princípio de que a proliferação celular e, portanto, a formação da neo-íntima, é um fenômeno fundamental no processo da reestenose. Vimos anteriormente que esse conceito em si não é inteiramente aceito. No entanto, demonstrou-se, em ratos⁶⁵, que o uso dessa terapêutica gênica reduziu grandemente a formação de neo-íntima após lesão vascular por balão. Resta demonstrar se tal efeito, de fato, se acompanha da maior preservação da luz do vaso e, principalmente, se essa estratégia será viável no homem. Mas é, sem dúvida, uma proposta promissora.

Irradiação, β e γ

Foi demonstrado experimentalmente que o uso de radiação γ , externamente ou endovascular, inibiu a hiperplasia neo-intimal em artérias carótidas⁶⁶ e coronárias⁶⁷. Após a ATC, do mesmo modo, a administração intracoronária de radiação β inibiu a formação de neo-íntima, sem causar necrose ou fibrose excessiva, efeito esse persistente após seis meses⁶⁸. A aplicabilidade da técnica em seres humanos é um novo campo aberto à investigação.

CONCLUSÕES

A reestenose após ATC é um problema ainda não resolvido e que limita a indicação mais ampla do método. Os estudos para preveni-la, analisados na presente revisão, não podem ser comparados diretamente, porque envolvem drogas diferentes, esquemas terapêuticos diversos e definições variáveis de reestenose. Em alguns trabalhos, não houve o tratamento clínico antes do procedimento e sabemos, hoje, que a cascata de eventos, que culmina em reestenose, começa imediatamente durante a dilatação do vaso; desse modo, os resultados obtidos com a mesma medicação poderiam ter sido diferentes se houvesse o pré-tratamento. Por exemplo, em nosso meio, Janiszewski *et al.*¹¹ demonstraram, em trabalho experimental, que o pré-tratamento da artéria com baixa dose de heparina inibe significa-

tivamente a resposta celular à lesão pelo balão.

Um outro fator que pode influenciar os resultados tardios é o tipo de técnica empregada na dilatação coronária. Foley *et al.*⁶⁹, analisando em conjunto os resultados da dilatação de 4.342 lesões em 3.660 pacientes, concluíram que a angioplastia por balão e o implante de *stents* Palmaz-Schatz associaram-se a perfis angiográficos mais favoráveis que os obtidos por aterectomia ou laser. Portanto, a própria seleção de pacientes pode ter influenciado, em parte, os resultados obtidos.

Alguns estudos utilizaram a angiografia quantitativa e outros, não; a angiografia quantitativa pode gerar erros de interpretação, pois uma diminuição significativa do diâmetro luminal mínimo pode não traduzir uma estenose suficiente para o desenvolvimento de sintomas.

A experiência clínica tem demonstrado que o teste de esforço tem baixa sensibilidade no diagnóstico de reestenose após ATC, havendo relatos de que a utilização da ecocardiografia de esforço seria mais adequada nessas condições; por outro lado, o emprego do ecodobutamina foi desapontador. Os melhores resultados têm sido obtidos pelo uso do teste de esforço com tálho⁷⁰.

A nosso ver, a reestenose clínica é o elemento mais importante para o prognóstico dos doentes. Corroborando essa idéia, Gershlick *et al.*⁷ relataram que o teste de esforço positivo em pacientes assintomáticos após ATC bem sucedida pode não ter significado clínico expressivo; por outra, Chen *et al.*⁷¹ mostraram evolução favorável em doentes com reestenose angiográfica, porém assintomáticos. Desse modo, ao avaliarmos um indivíduo assintomático após angioplastia bem sucedida, devemos nos certificar se a isquemia diagnosticada apenas por exames não-invasivos (teste de esforço, Holter, tálho, etc.) preenche os critérios de "alto risco": intolerância ou hipotensão ao esforço, hipoperfusão transitória em múltiplas regiões, alargamento de área cardíaca, dispnéia ou angina de esforço, duração da isquemia maior que 60 minutos em 24 horas, etc. Essa cautela é justificada, para não se incorrer em repetições desnecessárias de cateterismo cardíaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franklin SM, Faxon DP. Pharmacologic prevention of restenosis after coronary angioplasty: review of the randomized clinical trials. *Cor Art Dis* 1993; 4: 232-42.
2. Weintraub WS, Ghazzal ZMB, Douglas JS *et al.* Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 1993; 8: 831-40.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I *et al.* for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary

- heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.301-7.
4. Da Luz PL, Solimene MC, Pileggi F. Regressão da aterosclerose humana. Mecanismos e implicações clínicas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 1-6.
 5. Califf RM, Ohman EM, Frid DJ *et al.* Restenosis: the clinical issues. *In: Topol EJ: Text book of interventional cardiology* W.B. Saunders, Philadelphia, 1990; 363-94.
 6. Serruys PW, Luigten HE, Beatt KJ *et al.* Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1,2,3 and 4 months. *Circulation* 1988; 77: 361-71.
 7. Gershlick A, Brack MJ, More RS, Syndercombe-Court D, Balcon R. Angiographic restenosis after angioplasty: comparison of definitions and correlation with clinical outcome. *Cor Art Dis* 1993; 4: 73-81.
 8. Ellis SG, Roulin GS, King SBIII, Douglas JS Jr, Cox WR. Importance of stenosis morphology in the estimation of restenosis risk after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989; 63: 30-4.
 9. Lee PC, Gibbons GH, Dzau VJ. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery restenosis. *Cor Ar Dis* 1993; 4: 254-9.
 10. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 758-69.
 11. Janiszewski M, Laurindo FRM, Pasqualucci CA, Luz PL, Pileggi F. Effects of a single heparin bolus on neointimal growth after arterial injury in intact rabbits. *Angiology* 1996; 47: 549-56.
 12. Currier JW, Faxon DP. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: have we been aiming at the wrong target? *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 516-20.
 13. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.371-5.
 14. Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, Ryan TJ, Faxon DP. Differences in compensatory vessel enlargement, not neointimal formation, account for restenosis following angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit model. *Circulation* 1994; 89: 2.809-15.
 15. Da Luz PL, Moretti M, Zalc S *et al.* Dilatação inicial e remodelação arterial: determinantes do sucesso tardio da angioplastia coronária humana. *Arq Bras Cardiol* 1994; 64 (supl I): 7.
 16. Faxon DP, Weber VJ, Haudenschild CC *et al.* Acute effects of transluminal angioplasty in three experimental models of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1982; 2: 125-33.
 17. Whitworth H, Roubin G, Hollman J *et al.* Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1274-6.
 18. Corcos T, David P, Val PG *et al.* Failure of diltiazem to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1985; 109: 926-31.
 19. O'Keefe JH, Giorgi LV, Hartzler GO *et al.* Effects of diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 67: 373-6.
 20. Unverdorben M, Kunkel B, Leucht M, Bachmann K. Reduction of restenosis after PTCA by diltiazem? (abstr.) *Circulation* 1992; 88(suppl I): I-53.
 21. Hillegass WB, Ohman EM, Leimberger JD, Califf RM. A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1994; 73: 835-9.
 22. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J *et al.* Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.714-9.
 23. Taylor RR, Gibbons FA, Cope GD *et al.* Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 68: 874-8.
 24. Savage MP, Goldberg S, MacDonald RG *et al.* Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial II: a placebo-controlled trial of thromboxane blockade in the prevention of restenosis following coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991; 122: 1.239-43.
 25. Serruys PW, Rutsch W, Heyndrickx GR *et al.* for the CARPORT Study Group. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A₂-receptor blockade. *Circulation* 1991; 84: 1.568-80.
 26. Feldman RL, Bengtson JR, Pryor DB, Zimmerman MB for the GRASP Study Group. The GRASP Study: use of a thromboxane A₂ receptor blocker to reduce adverse clinical events after coronary angioplasty. (abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 259-A.
 27. Heik SCW, Bracht M, Benn HP, Erlemeier HH, Kupper W. No prevention of restenosis after PTCA with ketanserin: a controlled prospective randomized double-blind study. *Circulation* 1992; 86 (suppl I): I-53.
 28. Knudtson M, Flintoft FV, Roth D, Hansen JL, Duff HJ. Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 691-7.
 29. Reis GJ, Sipperly ME, McCabe CH *et al.* Randomized trial of fish oil for prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet* 1989; 2: 177-81.
 30. Mehta VY, Jorgessen MB, Raizner AE *et al.* Spontaneous regression of restenosis: an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 696-702.
 31. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF *et al.* on behalf of the EPIC investigators randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIB/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994; 343: 881-6.
 32. Ferguson JJ III. EPILOG and CAPTURE trials halted because of positive interim results. *Circulation* 1996; 93: 637.
 33. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, Douglas JS, King SB III. Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J* 1989; 117: 777-82.
 34. Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman J, King SB, Douglas JS. Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation* 1984; 69: 721-7.
 35. Urban P, Buller N, Fox K *et al.* Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Br Heart J* 1988; 60: 485-8.
 36. Faxon DP, Spiro TE, Minors, Coté G *et al.* and the ERA investigators. Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty. Results of the Enoxaparin Restenosis Angioplasty (ERA) Trial. *Circulation* 1994; 90: 908-14.
 37. Brack MJ, Ray S, Chauhan A *et al.* on behalf of the SHARP trial investigators. The Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention (SHARP) Trial. Results of a multicenter randomized trial investigating the effects of high dose unfractionated heparin on angiographic restenosis and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 947-54.
 38. Serruys PW, Herrman JPR, Simin R *et al.* for the HELVETICA investigators. A comparison of hirudin with heparin in the

- prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1995; 333: 757-63.
39. Leung W-H, Lau C-P, Wong C-K. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993; 341: 1.496-500.
 40. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein L *et al.* and the Lovastatin Restenosis Trial Study Group. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.331-7.
 41. Daida H, Lee YJ, Yokoi H *et al.* and the low-density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) group. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1.037-40.
 42. Foley DP, Bonnier H, Jackson G *et al.* on behalf of the FLARE Study Group. Prevention of restenosis after coronary balloon angioplasty: rationale and design of the Fluvastatin Angioplasty Restenosis (FLARE) Trial. *Am J Cardiol* 1994; 73: 50D-61D.
 43. O'Keefe JH, McCallister BD, Bateman TM *et al.* Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1.597-600.
 44. Grines CL, Rizik D, Levine A *et al.* Colchicine Angioplasty Restenosis Trial (CART) (abstr.) *Circulation* 1991; 84: (suppl II): II-365.
 45. The Multicenter European Research Trial with Cilazapril after angioplasty to prevent transluminal coronary obstruction and restenosis (MERCATOR) Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? *Circulation* 1992; 86: 100-10.
 46. Faxon DP on behalf of the Multicenter American Research Trial with Cilazapril after angioplasty to prevent transluminal coronary obstruction and restenosis (MARCATOR) Study Group. Effect of high dose angiotensin converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR Study, a Multicenter double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 362-9.
 47. Desmet W, Vrolix M, Zde Scheerder I *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 385-92.
 48. Yamabe T, Imazu M, Yamamoto H *et al.* Effect of cilazapril on vascular restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cor Art Dis* 1995; 6: 573-9.
 49. Emanuelsson H, Beath KJ, Bagger J-P *et al.* for the European Angiopeptin Study Group. Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty. Reduction of clinical events but not angiographic restenosis. *Circulation* 1995; 91: 1.689-96.
 50. Nishikawa H, Ohno N, Motoyasu M *et al.* Preventive effects of trapidil (PDGF antagonist) on restenosis after PTCA (abstr.). *Circulation* 1992; 86(suppl I): I-53.
 51. Maresta A, Balducelli M, Cantini L *et al.* for the STARC Investigators. Trepidil. (Triazolopirimidine), a platelet derived growth-factor antagonist reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 2710-5.
 52. Stone G, Rutherford BD, Mc Conahay DR *et al.* A randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis in 102 patients undergoing repeat coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 227-31.
 53. Pepine CJ, Hirshfeld JW, MacDonald RG *et al.* for the M-Heart Group. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 81: 1.753-6.
 54. Hirayama A, Nanto S, Ohara T *et al.* Preventive effect on restenosis after PTCA by ebelsen: a newly synthesized anti inflammation agent. (abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 259-A.
 55. Romo AI. La restenosis coronaria. Un problema no resuelto de la angioplastia coronaria transluminal percutanea. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46(supl 3): 85-96.
 56. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim D. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15-25.
 57. Wong CS, Leon MB, Popma JJ. New device angioplasty: the impact on restenosis. *Cor Art Dis* 1993; 4: 243-53.
 58. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA *et al.* for the CAVEAT Study Group. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 221-7.
 59. Elliot, Berdan LG, Holmes DR *et al.* for the CAVEAT Study Investigators. One-year follow-up in the Coronary Angioplasty versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT I). *Circulation* 1995; 91: 2.158-66.
 60. Adelman AG, Cohen EA, Kimball BP *et al.* A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesions of the left anterior coronary artery. *N Engl J Med* 1993; 329: 228-33.
 61. Serruys PW, Jaegere P, Kiemeneij F *et al.* for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
 62. Fischman DL, Leon MB, Baim DS *et al.* for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
 63. Colombo A, Hall P, Nakamura S *et al.* Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1.676-88.
 64. Bennett MR, Schwartz SM. Antisense therapy for angioplasty restenosis. *Circulation* 1995; 92: 1.981-93.
 65. Bennett MR, Angelin S, McEwan JR *et al.* Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation in vitro and in vivo by c-myc antisense oligodeoxynucleotides. *J Clin Invest* 1994; 93: 820-8.
 66. Shimotakahara S, Mayberg MR. Gamma irradiation inhibits neointimal hyperplasia in rats after arterial injury. *Stroke* 1994; 25: 424-8.
 67. Wiedermann JG, Marboe C, Schwartz A, Amols H, Weinberger J. Intracoronary irradiation reduces restenosis after balloon angioplasty in wine: a persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.451-6.
 68. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR *et al.* Intracoronary low-dose β -irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the suine restenosis model. *Circulation* 1995; 92: 3.025-31.
 69. Foley DP, Melkert R, Umans VA *et al.* Differences in restenosis propensity of devices for transluminal coronary intervention. A quantitative angiographic comparison of balloon angioplasty, directional atherectomy, stent implantation and excimer laser angioplasty. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.331-46.
 70. Levine GN, Chodos AP, Loscalzo J. Restenosis following coronary angioplasty: clinical presentations and therapeutic options. *Clin Cardiol* 1995; 18: 693-703.
 71. Chenu PC, Schroeder E, Kremer R, Marchandise B. Long-term outcome of patients with asymptomatic restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1.209-11.