

Avaliação clínica dos fatores de risco para a reestenose pós-angioplastia coronária

P.R.A. CARAMORI, W.C. MANFROI, A.J. ZAGO

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Curso de Pós-Graduação de Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

UNITERMOS: Cardiopatia isquêmica. Fatores de risco. Angioplastia coronária. Reestenose.

KEY WORDS: Coronary heart disease. Risk factors. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Restenosis.

INTRODUÇÃO

A angioplastia transluminal coronária, desde sua introdução por Andreas Grüntzig, em 1977¹, adquiriu um papel destacado no manejo da cardiopatia isquêmica. A angioplastia por cateter-balão, que consiste no remodelamento da placa de atheroma com dilatação da obstrução coronariana, tem sido a intervenção coronária mais frequentemente utilizada, isoladamente ou em associação com outros dispositivos². Apesar de relativamente efetiva, essa técnica não resulta em um lume coronariano adequado em todos os pacientes e é associada a dissecação e a oclusão vascular em alguns casos. Objetivando solucionar essas limitações, vários procedimentos foram desenvolvidos e apresentados como alternativos ou adjuvantes à angioplastia convencional por cateter-balão. Atualmente, grande parte das lesões coronárias obstrutivas são passíveis de tratamento percutâneo, com um índice de sucesso primário — lesão residual menor que 50% e ausência de complicações maiores — superior a 90%². Entretanto, reestenose, ou recorrência da lesão, persiste sendo a principal limitação dos procedimentos coronarianos intervencionistas, ocorrendo em 20% a 40% das obstruções inicialmente dilatadas com sucesso^{3,4}.

O desenvolvimento da reestenose pode ser observado angiograficamente como a redução no diâmetro luminal coronariano que ocorre após a dilatação de uma obstrução. Esse processo ocorre fundamentalmente nas primeiras semanas, fazendo com que o pico de incidência de reestenose ocorra entre o 3º ou 4º mês após o procedimento e que poucos casos sejam identificados após seis meses. Quando avaliada em um grande número de pacientes, a redução no diâmetro luminal apresen-

ta variada intensidade e ocorre praticamente em todos os casos⁵, com valores que seguem uma distribuição normal⁶, independentemente da técnica de dilatação utilizada (cateter-balão, aterectomia direcionada ou rotacional, laser ou *stent*)⁷.

A reestenose pós-angioplastia difere significativamente da placa aterosclerótica quanto à arquitetura celular e ao conteúdo lipídico. Os dois mecanismos fundamentais envolvidos no desenvolvimento da reestenose são o remodelamento geométrico arterial e a hiperplasia muscular lisa na camada íntima⁸⁻¹⁰. A reação vascular que leva à reestenose deve ser concebida como o extremo de um processo geral de reação vascular à injúria e não como um fenômeno de tudo ou nada, que somente ocorre em algumas lesões¹¹. Nos pacientes em que essa reação é excessiva ou inadequada, ocorre reestenose.

A despeito de múltiplos estudos clínicos terem avaliado vários agentes farmacológicos, até o momento, poucas abordagens têm demonstrado potencial para reduzir significativamente a incidência de reestenose. A única intervenção disponível que determina redução clinicamente significativa da reestenose é a implantação de endopróteses coronárias ou *stents*^{3,4}; entretanto, essa técnica não elimina a reestenose e implica elevados custos.

A identificação de fatores preditivos de reestenose permitiria definir estratégias para a seleção de melhores candidatos para angioplastia, enquanto a modificação ou controle destes fatores poderia reduzir a incidência de reestenose. Além disso, grupos de alto risco poderiam ser selecionados para avaliação de fármacos ou de novas técnicas de dilatação. Neste artigo, procuramos identificar e discutir os fatores de risco clínicos para o desenvolvimento de reestenose após angioplastia coronariana. Com essa finalidade, revisamos as publicações em revistas indexadas entre 1980 e outubro de 1996 que possuíssem tamanho da amostra, seguimento clínico e angiográfico adequados e que utilizassem análise estatística multivariada para a identificação de fatores de risco para reestenose pós-angioplastia.

A REPERCUSSÃO CLÍNICA DA REESTENOSE

A recorrência da isquemia miocárdica e a necessidade repetitiva de procedimentos diagnósticos e terapêuticos determinam um marcante prejuízo à evolução clínica dos pacientes que desenvolvem reestenose, além de elevarem significativamente os custos globais do tratamento. É evidente que a recorrência da lesão é o maior empecilho para uma evolução favorável, após uma dilatação inicialmente efetiva. Os pacientes que apresentam reestenose são freqüentemente expostos aos riscos de complicações agudas de novos procedimentos e de nova reestenose^{12,13}. Os que não desenvolvem recorrência da lesão, provavelmente, possuem incidência de eventos clínicos similar a cardiopatas isquêmicos que nunca necessitaram de revascularização miocárdica.

A repercussão clínica da reestenose concentra-se entre 6 meses e 1 ano após a angioplastia. Em uma das maiores séries publicadas de seguimento angiográfico pós-angioplastia, 70% dos pacientes que desenvolvem reestenose foram submetidos a nova angioplastia durante o primeiro ano. Aproximadamente 5% foi submetido a revascularização cirúrgica do miocárdio e somente 25% foi manejado clinicamente¹⁴. Após seis anos, a reestenose não determinou aumento significativo na mortalidade, entretanto, foi vinculada a uma incidência significativamente maior de angina (71% vs. 39%), de infarto do miocárdio (15% vs. 12%), de nova angioplastia (80% vs. 24%) e de revascularização cirúrgica (22% vs. 6%)¹⁵. Esses e outros estudos¹⁶ demonstraram que a probabilidade de necessitar revascularização cirúrgica do miocárdio ou nova angioplastia nos pacientes que desenvolvem reestenose é, aproximadamente, quatro vezes maior.

A reestenose também está associada ao desenvolvimento de disfunção ventricular. A dilatação de lesões coronárias graves, que determinavam áreas de hipocinesia secundárias à isquemia, é associada a recuperação da função sistólica miocárdica regional em mais de 90% dos pacientes¹⁷⁻²⁰. O desenvolvimento de reestenose, com obstrução maior ou igual a 70% da luz do vaso, leva a nova redução na fração de ejeção²¹. Achados similares têm sido descritos após o infarto do miocárdio, quando a angioplastia da artéria relacionada leva à recuperação da função sistólica global e segmentar²¹.

OS FATORES DE RISCO PARA A REESTENOSE

Vários estudos clínicos têm tentado identificar pacientes de alto risco, a partir da definição de fatores preditores de reestenose. Problemas meto-

dológicos, como seguimento angiográfico incompleto, diferentes definições de reestenose, falta de padronização dos fatores avaliados e o uso de comparações múltiplas, têm produzido resultados pouco consistentes. Contudo, alguns estudos especialmente bem conduzidos merecem ser discutidos.

O estudo MERCATOR (*Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis*)²³ avaliou um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, o cilazapril, na prevenção da reestenose. Seguimento angiográfico de seis meses foi realizado em 778 lesões (94% da amostra). Os fatores identificados como determinantes de reestenose foram o ganho relativo com a dilatação, o diâmetro luminal residual e a dilatação de outro vaso que não a coronária direita. Por meio de análise multivariada, desenvolveu-se um modelo para prever a redução no diâmetro luminal no local da lesão dilatada; no entanto, sua capacidade preditiva foi baixa. Pequenas reduções no diâmetro luminal (<0,1mm) foram previstas com correção em apenas 30% das vezes. Reduções no diâmetro luminal maiores do que 0,4mm, que estariam associadas a grande probabilidade de reestenose, foram previstas corretamente em apenas 37% dos casos.

O grupo de estudos CARPORT (*Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism*)²⁴ avaliou um antagonista do tromboxano A₂ na prevenção da reestenose. Após seis meses, 666 lesões tiveram seguimento angiográfico (89% da amostra). As variáveis preditoras de reestenose identificadas por meio de regressão linear múltipla foram a duração da angina (menor que 2,3 meses), diabetes melito, diâmetro da lesão pré-angioplastia, comprimento da lesão (maior ou igual a 6,8mm), ganho no diâmetro luminal com o procedimento e formação de trombo após a angioplastia. O modelo gerado com essas variáveis teve baixa acurácia, prevendo com correção perdas no diâmetro luminal inferiores a 0,1mm em 59,5% das vezes, e perdas entre 0,1 e 0,4mm em apenas 10%. Reduções no diâmetro luminal maiores do que 0,4mm foram previstas com correção em 50% dos casos.

Os fatores de risco para a recorrência da lesão foram também analisados nos 510 pacientes que realizaram angiografia de controle no estudo M-HEART (*Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial*), correspondendo a 73,5% da amostra inicial²⁵. A análise de regressão logística identificou que as variáveis relativas à lesão e ao procedimento que possuíam associação com reestenose eram: comprimento da lesão, percentual de estenose antes da angioplastia, diâmetro arterial, diâ-

metro da lesão antes da angioplastia, diâmetro da lesão após a angioplastia e percentual de estenose residual. Neste estudo, as variáveis clínicas estudadas (idade, sexo, tabagismo, diabetes melito, infarto do miocárdio prévio, duração e severidade da angina) não demonstraram associação independente com a incidência de reestenose. Com base nas variáveis que possuíam associação, desenvolveu-se modelo estatístico para predição de reestenose. No grupo de lesões classificadas como de baixo risco (probabilidade inferior a 25%), a incidência real de reestenose foi de 19,6%. No grupo definido como de alto risco (probabilidade superior a 55%), a incidência real de reestenose foi de 61,2%. As demais lesões (com risco calculado entre 26 e 55%), que correspondiam a 68% da amostra, tiveram incidência de reestenose de 35,7%. A grande limitação deste estudo é que o modelo gerado não teve capacidade para estratificar a maioria dos pacientes que foram classificados como de risco intermediário; apenas 17% das lesões foram classificadas como de baixo risco e 15% como de alto risco²⁶.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
DETERMINANTES DE RISCO DE REESTENOSE**

Os estudos realizados até o momento não foram capazes de fornecer subsídios para prever corretamente a probabilidade de reestenose para um grupo de pacientes. Contudo, esses mesmos estudos demonstraram a existência de uma série de fatores que aumentam o risco de reestenose em um determinado paciente e que são passíveis de identificação clínica antes da realização da angioplastia. Os fatores clínicos que demonstraram associação independente com reestenose são apresentados na tabela 1. Devemos observar que os fatores de risco para reestenose não são necessariamente os mesmos para a doença arterial coronária, uma vez que se tratam de fenômenos com fisiopatogenia diferente.

O sexo masculino é um dos fatores determinantes do resultado da angioplastia. Vários estudos têm demonstrado que a incidência de reestenose está aumentada em pacientes do sexo masculino submetidos a angioplastia com balão^{27,28}, a aterectomia direcionada²⁹ e a implantação de *stents*²⁹⁻³¹. O mecanismo desta associação não é bem conhecido. Experimentalmente, a administração de estrógenos a animais angioplastados parece reduzir a reação vascular que leva a reestenose. Um estudo retrospectivo sugere que mulheres pós-menopáusicas submetidas a reposição de estrógenos possuem incidência reduzida de reestenose após aterec-

Tabela 1 — Fatores de risco clínicos para a reestenose pós-angioplastia

| |
|--|
| Sexo masculino ²⁷⁻³⁰ |
| História de reestenose ^{6,29,30,33} |
| Hábito de fumar ^{30,34,35} |
| Diabetes melito ^{6,24,27,34,36-38} |
| Gravidade da angina ^{28,36,40} |
| Angina instável ^{41,42} |
| Angina variante ⁴³ |

tomia direcionada, mas não após angioplastia com balão³². A definitiva implicação clínica desses achados ainda deverá ser determinada.

Pacientes que, previamente, tenham apresentado reestenose e que são submetidos a nova angioplastia também possuem risco aumentado de nova reestenose após a implantação de *stents*^{30,33}, angioplastia com balão⁶ e aterectomia direcionada²⁹. Parte do efeito que a história de reestenose representa como fator de risco é perdida, quando é realizada análise multivariada. Isto ocorre porque os pacientes que desenvolvem reestenose possuem maior prevalência de outros fatores preditivos de reestenose, o que confunde a associação. Entretanto, reestenose prévia é um fator de risco independente para recorrência da lesão após angioplastia, devendo ser considerada na escolha da estratégia terapêutica de revascularização a ser adotada.

O tabagismo está claramente associado à reestenose após angioplastia com balão^{34,35} e implantação de *stents*³⁰. Evidências observacionais sugerem que o abandono do tabagismo no momento da angioplastia reduz significativamente o risco de reestenose³⁵. Essa observação reforça a indicação de que o cardiopata isquêmico, submetido a procedimentos coronarianos intervencionistas, pare de fumar.

Diabetes melito é um dos fatores de risco mais consistentemente associados à reestenose após a angioplastia com balão^{6,24,27,34,36}, implantação de *stents*³⁷ e *rotablator*³⁸. Recentemente, o estudo BARI demonstrou que pacientes diabéticos submetidos a angioplastia de múltiplos vasos têm pior prognóstico do que os submetidos a revascularização cirúrgica³⁹. Neste estudo, a sobrevida após cinco anos entre pacientes submetidos a revascularização cirúrgica foi significativamente maior do que entre os submetidos a angioplastia (80% vs. 60%). Grande parte dos eventos clínicos no grupo angioplastado foi associada a reestenose. Até o momento, não há estudos publicados avaliando se a melhora do controle da glicemia reduziria a incidência de reestenose. Entretanto, persiste a indicação de controle intensivo do paciente diabé-

tico que foi submetido a angioplastia, assim como de todo paciente diabético portador de cardiopatia isquêmica.

A associação entre a apresentação clínica da angina e a incidência de reestenose após a angioplastia com balão está bem demonstrada, particularmente para angina de maior gravidade^{28,36,40} e para a angina instável^{41,42}. Obstruções coronarianas graves ou clinicamente instáveis, provavelmente, estão relacionadas à maior incidência de reestenose devido a freqüente associação com trombose local. A trombina liberada localmente é mediadora de várias respostas biológicas que podem participar da reestenose. Não há estudos avaliando se a estabilização clínica da angina instável, previamente à realização da angioplastia, seja benéfica para a redução da incidência de reestenose ou para o prognóstico final do paciente. Pelo menos um estudo clínico relata que a história de angina variante está associada a maior incidência de reestenose⁴³. Os mecanismos envolvidos, assim como as possíveis implicações clínicas dessa associação, são especulativos.

Na tabela 2, são citados fatores de risco comuns a doenças cardiovasculares que não são relacionados a maior incidência de reestenose. Apesar da falta de associação com a recorrência da lesão após a angioplastia, o controle desses fatores, como hipertensão e dislipidemia, persiste sendo de fundamental importância em todo paciente submetido a procedimentos coronarianos intervencionistas, assim como para os demais pacientes portadores de cardiopatia isquêmica.

CONCLUSÃO

Anualmente, são realizadas mais de 10.000 angioplastias no Brasil⁴⁴. Devido à reestenose, vários desses procedimentos são executados pela segunda ou terceira vez no mesmo paciente. O ônus socioeconômico determinado pela reestenose poderia ser minimizado, identificando-se indivíduos com maior probabilidade de desenvolvê-la. Entretanto, não está claramente estabelecido por que somente alguns pacientes desenvolvem recorrência clinicamente significativa da lesão. Outros aspectos ainda pouco conhecidos, provavelmente, desempenham papéis importantes nos mecanismos complexos e multifatoriais que concorrem para a determinação da reestenose.

A reestenose é um fenômeno que, até o momento, não pode ser acuradamente previsto. Contudo, avaliando-se individualmente cada caso, podem ser identificados fatores clínicos isolados ou em associações que aumentam significativa-

Tabela 2 — Características clínicas não associadas a maior incidência de reestenose

| |
|--|
| Idade |
| Hipertensão |
| História familiar de doença arterial coronária |
| Hipercolesterolemia |
| Hipertrigliceridemia |
| Infarto agudo do miocárdio |
| História de infarto |

Anexo – Metodologia de revisão da literatura

Na revisão da literatura para este trabalho, foram analisados os resumos de todos os artigos selecionados pelo sistema informatizado "MEDLINE" que contivessem em seu título ou resumo as seguintes associações:

- "Coronary" e "Angioplasty", entre os anos de 1980 e 1983;
- "Restenosis", "Coronary" e "Angioplasty", entre 1983 e 1987;
- "Restenosis" e "Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty" (tópico chave), entre 1988 e outubro de 1996;
- "Atherectomy", "Coronary" e "Restenosis", entre 1987 e outubro de 1996;
- "Roblator" e "Restenosis", entre 1987 e outubro de 1996;
- "Stent", "Coronary" e "Restenosis", entre 1987 e outubro de 1996;
- "Lase", "Coronary" e "Restenosis", entre 1987 e outubro de 1996.

Um total aproximado de 2.100 referências tiveram seus resumos avaliados, tendo sido selecionados os artigos que possuísem desenho e análise estatística adequados para a identificação de fatores de risco para a reestenose pós-angioplastia. Eventualmente, foram incluídos artigos citados pela literatura e que não haviam sido selecionados pelo sistema "MEDLINE".

mente a probabilidade de um determinado paciente desenvolver reestenose. A avaliação desses fatores de risco permite traçar a abordagem terapêutica com maior probabilidade de sucesso entre candidatos à revascularização do miocárdio. Da mesma forma, permite identificar pacientes que possuam maior probabilidade de reestenose e que mereçam ser objeto de um acompanhamento clínico mais rigoroso.

Obs.: Trabalho realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e no Curso de Pós-Graduação de Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Projeto Reestenose Pós-Angioplastia. Financiamento: CNPq e Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grüntzig AR. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: PTCA. *New Engl J Med* 1979; 301: 61-8.
2. Lemaitre DT, Barber AP, Mullen MG. Interventional cardiol-

- ogy. *The Cowen report*. March 6, 1996; 1-32.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F *et al*. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *New Engl J Med* 1994; 331(8): 489-95.
 4. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W *et al*. Heparin-Coated Palmaz-Schatz Stents in Human Coronary Arteries. Early outcome of the Benestent. II Pilot study. *Circulation* 1996; 93: 412-22.
 5. Beatt KJ, Luijten HE, de Feyter PJ *et al*. Change in diameter of coronary artery segments adjacent to stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: failure of percent diameter stenosis measurement to reflect morphologic changes induced by balloon dilation. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(2): 315-23.
 6. Lambert M, Bonan R, Cote G *et al*. Multiple coronary angioplasty: a model to discriminate systemic and procedural factors related to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(2): 310-4.
 7. Strauss BH, Umans VA, van Suylen RJ *et al*. Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histologic results. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(7): 1.465-73.
 8. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H *et al*. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(2): 433-9.
 9. Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM *et al*. Morphological observations late (greater than 30 days) after clinically successful coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1991; 83(2 Suppl): I28-41.
 10. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD *et al*. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
 11. Rensing BJ, Hermans WR, Deckers JW *et al*. Lumen narrowing after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty follows a near gaussian distribution: a quantitative angiographic study in 1,445 successfully dilated lesions. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(5): 939-45.
 12. Kadel C, Vallbracht C, Buss F, Kober G, Kaltenbach M. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Am Heart J* 1992; 124(5): 1.159-69.
 13. Lallemand R, Bauters C, Leroy F, Lablanche JM, Bertrand ME. [Coronary angioplasty of multivessel coronary diseases. Apropos of 1664 procedures. Immediate results and results following 6 months]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85(6): 815-22.
 14. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas Jr JS *et al*. Initial management and long-term clinical outcome of restenosis after initially successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 70(1): 47-55.
 15. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas Jr JS *et al*. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 1993; 87(3): 831-40.
 16. Vlietstra RE, Holmes Jr DR, Rodeheffer RJ, Bailey KR. Consequences of restenosis after coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1991; 31(2): 143-7.
 17. de Feyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW *et al*. Effects of successful percutaneous transluminal coronary angioplasty on global and regional left ventricular function in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1987; 60(13): 993-7.
 18. DePuey EG, Boskovic D, Krajcer Z *et al*. Exercise radionuclide ventriculography in evaluating successful transluminal coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1983; 9(2): 153-66.
 19. Kent KM, Bonow RO, Rosing DR *et al*. Improved myocardial function during exercise after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New Engl J Med* 1982; 306(8): 441-6.
 20. Beregi JP, Bauters C, McFadden EP *et al*. Exercise-induced ST-segment depression in patients without restenosis after coronary angioplasty. Relation to preprocedural impaired left ventricular function. *Circulation* 1994; 90(1): 148-55.
 21. Melgares R, Prieto JA, Azpitarte J. Significant coronary restenosis limits the recovery of regional left myocardial dysfunction achieved after successful coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993; 14(7): 866-75.
 22. Linderer T, Guhl B, Spielberg C *et al*. Effect on global and regional left ventricular functions by percutaneous transluminal coronary angioplasty in the chronic stage after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 15; 69(12): 997-1.002.
 23. Hermans WR, Rensing BJ, Foley DP *et al*. Patient, lesion, and procedural variables as risk factors for luminal re-narrowing after successful coronary angioplasty: a quantitative analysis in 653 patients with 778 lesions. The Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(4 Suppl): S45-57.
 24. Rensing BJ, Hermans WR, Vos J *et al*. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism (CARPORT) Study Group. *Circulation* 1993; 88(3): 975-85.
 25. Macdonald RG, Henderson MA, Hirshfeld Jr JW *et al*. Patient-related variables and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty — A report from the M-HEART Group. *Am J Cardiol* 1990; 66(12): 926-31.
 26. Hirshfeld Jr JW, Schwartz JS, Jugo R *et al*. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(3): 647-56.
 27. Vandormael MG, Deligonul U, Kern MJ *et al*. Multilesion coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10(2): 246-52.
 28. Holmes Jr DR, Vlietstra RE, Smith HC *et al*. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984; 53(12): 77C-81C.
 29. Popma JJ, De Cesare NB, Pinkerton CA *et al*. Quantitative analysis of factors influencing late lumen loss and restenosis after directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1993; 71(7): 552-7.
 30. Foley JB, Penn IM, Brown RI *et al*. Safety, success, and restenosis after elective coronary implantation of the Palmaz-Schatz stent in 100 patients at a single center. *Am Heart J* 1993; 125(3): 686-94.
 31. Eeckhout E, van Melle G, Stauffer JC *et al*. Can early closure and restenosis after endoluminal stenting be predicted from clinical, procedural, and angiographic variables at the time of intervention? *Br Heart J* 1995; 74: 592-7.
 32. O'Brien JE, Peterson ED, Keeler GP *et al*. Relation between estrogen replacement therapy and restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1.111-8.
 33. Ellis SG, Savage M, Fischman D *et al*. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992; 86(6): 1.836-44.
 34. Myler RK, Topol EJ, Shaw RE *et al*. Multiple vessel coronary angioplasty: classification, results, and patterns of restenosis in 494 consecutive patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987;

- 13(1): 1-15.
35. Galan KM, Deligonul U, Kern MJ, Chaitman BR, Vandormael MG. Increased frequency of restenosis in patients continuing to smoke cigarettes after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988; 61(4): 260-3.
 36. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, King SB. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(1): 6-14.
 37. Carrozza Jr JP, Kuntz RE, Levine MJ *et al.* Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(2): 328-37.
 38. Warth DC, Leon MB, O'Neill W *et al.* Rotational atherectomy multicenter registry: acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(3): 641-8.
 39. The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *New Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
 40. Bourassa MG, Lesperance J, Eastwood C *et al.* Clinical, physiologic, anatomic and procedural factors predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(2): 368-76.
 41. Rupprecht HJ, Brennecke R, Bernhard G *et al.* Analysis of risk factors for restenosis after PTCA. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19(3): 151-9.
 42. Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J *et al.* Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986; 73(4): 710-7.
 43. Guiteras Val P, Bourassa MG, David PR *et al.* Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Montreal Heart Institute experience. *Am J Cardiol* 1987; 60(3): 50V-55B.33-67.
 44. Sousa AGMR. Procedimentos percutâneos de intervenção cardiovascular no Brasil em 1992 e 1993. Relatório do Registro Nacional - Centro Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). *Rev Bras de Cardiol Invasiva* 1994; 2(2): 54-62.