

Reestenose Após Angioplastia. “Cicatrização Excessiva”? Diagnóstico, Manuseio e Perspectivas

Theofanis Konstadinidis
São Paulo, SP

Os principais problemas que a angioplastia coronária ainda não resolveu de forma convincente e definitiva são: a) oclusão coronária aguda, que ocorre durante o procedimento ou logo após, nas primeiras 24-48h; b) reestenose do segmento arterial dilatado que ocorre em geral meses ou anos após o procedimento; c) desobstrução de artérias total e cronicamente ocluídas.

A oclusão aguda do segmento arterial dilatado ocorre atualmente em torno de 3-5% dos casos, dentro da sala de hemodinâmica ou, ainda, nas primeiras horas após procedimentos aparentemente bem sucedidos¹. Inicialmente, pensou-se que a oclusão aguda da artéria seria causada apenas por espasmo, mas foi provado que na grande maioria dos casos deve-se à dissecação da parede ao nível da placa aterosclerótica com a formação de hematoma expansivo intramural e trombose secundária². A extensa dissecação da íntima forma bolsões e retalhos intimaes (*flaps*) cuja extremidade distal desaba sobre a luz, obstruindo o fluxo, propiciando a deposição e agregação plaquetária e a trombose secundária³. Esta complicação aguda deve ser distinguida e não confundida com a reestenose, que é um fenômeno mais lento e tardio e que ocorre com o passar do tempo e que pode manifestar-se ou não, clinicamente, meses ou anos depois do procedimento e da alta hospitalar do paciente⁴. Definir reestenose tem sido relativamente difícil, dependendo dos critérios adotados através dos anos de autor para autor⁵. A princípio, defendia-se o conceito anatômico que aceitava como reestenose a perda, de pelo menos 20%, do ganho inicial do diâmetro arterial⁶.

Atualmente os critérios funcionais são mais aceitáveis e a maioria dos operadores que praticam angioplastia de lesões severas (370%, lesões potencialmente cirúrgicas) aceitam como “sucesso” quando conseguem uma ampliação de pelo menos 50% da luz arterial ou quando sobram lesões residuais <50% (deixam de ser lesões cirúrgicas). Nestas condições, aceita-se que ocorreu reestenose quando a artéria dilatada apresenta-se meses depois, no estudo cinecoronariográfico tardio, com uma estenose >50% no segmento arterial previamente dilatado, e capaz de causar redução do fluxo coronário e isquemia miocárdica. A reestenose assim entendida ocorre em

torno de 30% dos pacientes submetidos à primeira angioplastia coronária^{7,8}. Esta cifra tem desafiado, desde o advento do procedimento, todos os avanços tecnológicos e a experiência adquirida dos mais refinados operadores, através dos anos. Os mecanismos de produção da reestenose não têm sido bem elucidados embora trabalhos experimentais^{9,10} e estudos *in-vivo*¹¹ e *pós-mortem*¹² têm sido realizados com o propósito de prevenir ou eliminar esta complicação que causa a maior morbidade, permanecendo como o principal obstáculo de uma técnica, cujo sucesso primário atual situa-se em torno de 85-95%.

A nosso ver, os mecanismos de produção da reestenose iniciam-se logo após a dilatação do segmento arterial estenosado. A insuflação do balão sob determinada pressão, sobre a placa aterosclerótica contra a parede arterial, provoca uma esfoliação e desnudamento do endotélio que encobre a lesão. As camadas organizadas que formam a placa aterosclerótica, sob o impacto da compressão, rompem e fissuram, permitindo o alargamento da luz arterial e a possibilidade do balão expandir-se na sua plenitude. A lesão parietal, a dissecação intimal¹³, as fissuras e a ruptura da placa expõem a luz do vaso às camadas parietais mais profundas. Estes fenômenos, com maior ou menor intensidade, são inevitáveis na angioplastia bem sucedida. Quando o balão é desinsuflado e o fluxo sanguíneo é restaurado através do segmento arterial dilatado, a parede lesada e exposta, entra em contato com a corrente sanguínea. A falta de proteção do endotélio destruído e a exposição da camada média profundamente lesada, coloca em contato as estruturas colágenas (fibras I e III) altamente trombogênicas, iniciando a deposição plaquetária imediata e a formação de trombos murais e intra-murais¹⁴. A agregação plaquetária é maior nos locais de alto fluxo e pequeno diâmetro arterial (dilatação inadequada com estenose e gradientes residuais significativos). Para alguns, a organização dos trombos murais levaria à reestenose tardia. Para outros, as plaquetas depositadas produziriam uma série de substâncias e entre elas um fator de crescimento das células musculares lisas (PDGF) que estimulariam a proliferação e hiperplasia destas células e a conseqüente reestenose¹¹. O papel da vasoconstrição¹⁵ e do espasmo¹⁶ na reestenose é certamente obscuro embora os segmentos arteriais abaixo da lesão e com endotélio íntegro poderiam entrar em espasmo pela presença irritativa do balão ou da corda, diminuir o diâmetro do vaso, aumentar a deposição plaquetária e a formação de trombos murais. A manutenção e a persistência dos fatores de risco coronário poderiam atuar sobre a artéria lesada, levando à lesão endotelial crônica em contínua deposição

Hospital Sírio-Libanês, Cardio-Imaging, São Paulo

Correspondência: Theofanis Konstadinidis

Rua Groenlândia, 561- 01454-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 29/12/92

Aceito em 10/5/93

plaquetária, proliferação de células musculares lisas e à reestenose.

Estes fatos tornariam obrigatória a redução ou eliminação dos fatores de risco após o procedimento. Ora, se de certa forma esta seqüência de fatos é inevitável na maioria das angioplastias realizadas e bem sucedidas, não se entende porque a reestenose ocorre em cerca de 30% dos casos e não na totalidade dos pacientes submetidos ao procedimento e porque a incidência é maior nos primeiros 3-6 e 12 meses após o procedimento. Talvez este seja o período vulnerável e o tempo necessário para que haja reparação e reendotelização da parede arterial e “cura” da injúria provocada pelo balão¹⁷. A perplexidade é ainda maior quando se constata que os diferentes tipos de prevenção e tratamento com associação de drogas, tais como anti-adesivos plaquetários, anticoagulantes, fibrinolíticos, antagonistas do cálcio, corticosteróides, hipolipemiantes, etc, não reduziram a incidência dessa complicação^{18,33}. Mesmo as modificações técnicas introduzidas, visando a redução da lesão endotelial e a injúria parietal com a utilização de balões de baixo perfil e uso preventivo antes, durante e após o procedimento de drogas antiplaquetárias e anticoagulantes, tais como aspirina e heparina, não tem reduzido as taxas de reestenose. Revisões extensas da literatura e a análise de todos os fatores que poderiam influenciar ou minimizar a reestenose foram computados e revistos exaustivamente (quadro I).

Por outro lado é preciso, talvez, trocar idéias um pouco mais, com os cirurgiões que têm tido experiências insatisfatórias com a endarterectomia das artérias coronárias. Dizem eles que, na maioria dos casos, a oclusão trombótica das pontes de safena é três vezes mai-

or quando inseridas em artérias nativas endarterectomizadas³⁴.

A própria endarterectomia simples das artérias coronárias, como técnica de reperfusão miocárdica, foi reduzida pois a artéria “trombosava”, estenosava ou ocluía rapidamente, pouco tempo após a cirurgia^{34,35}. Por outro lado, a endarterectomia das artérias carótidas continua sendo realizada com sucesso e sem oclusão arterial precoce³⁶⁻³⁸. Tais indagações e dúvidas têm nos levado a repensar e concordar com alguns autores que defendem a idéia de que a reestenose seria o processo final da cicatrização e retração parietal após “injúria controlada” causada pelo balão durante o procedimento³⁹.

Diagnóstico - A possibilidade de reestenose deve estar na mente de todo cardiologista que submete um paciente à angioplastia coronária. Ela ocorre principalmente nos primeiros meses após o procedimento. Pode ocorrer de forma silenciosa (sem sintomas) ou com o reaparecimento da angina. É raro que se manifeste com infarto agudo (4%) ou morte súbita (2%)⁵. O mais comum é o reaparecimento da angina aos esforços, que deve levantar a possibilidade do diagnóstico, principalmente se a cinecoronariografia, antes do procedimento, mostrava lesão uniarterial. Raramente pacientes com angioplastia de um único vaso desenvolvem outra placa aterosclerótica, em outra artéria 3-12 meses após o procedimento. Se a cine prévia mostrava lesões significativas em outras artérias poderia se especular que o retorno dos sintomas poderia ser causado pela progressão das lesões das outras artérias e não necessariamente pela reestenose da artéria tratada.

Nos primórdios do procedimento, todos os pacientes “dilatados” eram obrigatoriamente submetidos a uma nova cine 6 meses depois, mesmo assintomáticos⁴⁰. O retorno da dor precordial obviamente abreviaria esse tempo. Atualmente os critérios variam de instituição para instituição. Para nós, é desejável que o paciente tenha, para fins comparativos e evolutivos, um teste ergométrico com radioisótopos antes do procedimento^{41,42}. A normalização do teste, realizado após a alta hospitalar, mostraria a eficácia do procedimento e a restauração da perfusão miocárdica. A manutenção do teste normal 3-6 e 12 meses após e a ausência de sintomas indicariam perfusão miocárdica adequada, não havendo necessidade de uma nova cinecoronariografia. Mesmo que neste período a artéria tenha perdido 20-30% do diâmetro inicial, o fluxo coronário se mantém e as provas funcionais de perfusão e contração miocárdica permanecem normais. Entretanto, se mesmo sem sintomas, nota-se uma modificação dos testes acima mencionados, com hipoperfusão e isquemia transitória e reversível da área miocárdica, que corresponde à região perfundida pela artéria tratada (ex. isquemia transitória em parede anterior irrigada por uma DA “dilatada”), deve-se suspeitar imediatamente de reestenose da artéria, indicando-se cinecoronariografia. Por outro lado, algumas reestenoses instalam-se de forma

Quadro I - Reestenose: Fatores de Risco Analisados

<p>Variáveis clínicas: sexo, idade, classe funcional, angina estável ou instável, duração da dor, infartos prévios, hipertensão, fumo, diabetes, lípidos sanguíneos, etc.</p> <p>Variáveis angiográficas: vaso dilatado, lesão calcificada ou não, grau da estenose antes da angioplastia, morfologia da lesão, localização da lesão, comprimento da lesão, classificação da lesão.</p> <p>Variáveis relacionadas com o procedimento: gradiente e estenose residual pós-angioplastia, número de insuflações, características do balão, presença ou não da dissecação intimal, número de artérias dilatadas, drogas e anticoagulação, dilatação “gradual” versus dilatação “abrupta” etc.</p> <p>Variáveis pós-angioplastia: heparina, medicação após a alta, retorno da angina, persistência dos fatores de risco (fumo); tempo entre angioplastia e cine de controle, etc.</p>

progressiva, lenta e assintomática e por isso alguns indicam cinecoronariografia de controle, mesmo com testes ergométricos com radioisótopos normais. A possibilidade de encontrar reestenose com redução luminal >60% nestas circunstâncias é de 5-10%, principalmente se a artéria tratada foi a artéria descendente anterior⁴³. Na presença de angina porém, o estudo angiográfico deve ser repetido, mesmo que os testes de esforço sejam negativos ou inconclusivos⁴⁴.

Manuseio - Nas circunstâncias atuais, é desejável que todo paciente enviado à angioplastia coronária eletiva, saiba que a reestenose pode ocorrer em torno de 30% dos casos, mesmo que se consiga uma dilatação completa da artéria. Acreditamos que dessa forma é mais fácil obter a sua cooperação, no sentido de corrigir os fatores de risco, e conscientizado das revisões periódicas e do uso adequado dos medicamentos preventivos. Para minimizar os riscos da reestenose, três fatores devem ser enfatizados: a) realizar angioplastia com dilatação adequada da estenose com a menor lesão parietal profunda possível, para obter uma luz arterial ampla, sem estenose residual significativa, reduzindo-se assim por meios mecânicos a deposição plaquetária; b) anticoagulação adequada com heparina; c) terapêutica coadjuvante antiplaquetária.

Embora a maior ação de heparina é inibir a trombina, ela também age precocemente na cascata da coagulação, inibindo a ativação do fator X. Altas doses de heparina, quando administradas em "bolo" antes da primeira insuflação do balão (antes portanto da possibilidade de provocar lesão parietal profunda), reduz a deposição quantitativa de plaquetas, a deposição de fibrinogênio e a formação de trombos murais. Desde que a trombina é o mais potente ativador da adesividade plaquetária conhecido até hoje, a redução de trombina pode ser de importância capital na redução da deposição plaquetária maciça no local da lesão parietal profunda⁴⁵. A heparina deve ser administrada antes do início do procedimento e, assim que o cateter guia é colocado no óstio da artéria coronária e a cada hora de procedimento, devem ser acrescentadas 5.000U. Depois, na UTI, a heparina deve ser mantida em gotejamento contínuo por 24h, mantendo-se o TTPA 2,5 a 3 vezes acima dos valores normais. Se no local dilatado ocorreu dissecção parietal angiograficamente visível, com ou sem retenção de contraste, mas com fluxo adequado e sem lesão e gradiente residuais significativos (dilatação adequada), a infusão de heparina deve ser prolongada até 48h pois houve "lesão parietal profunda" e deve-se minimizar a deposição plaquetária, prevenindo a trombose e a oclusão (aguda) e talvez a reestenose (tardia)^{45,46}.

A terapêutica coadjuvante de inibição da adesividade plaquetária consiste na administração oral, antes e depois do procedimento, de aspirina (100-300mg/dia), dipiridamol (225-300mg/dia), nitroglicerina endovenosa, nifedipina ou diltiazem, dextran, warfarim, etc. Apesar

das recomendações e uso corrente dessas drogas, não há nenhum ensaio multicêntrico que demonstre uma redução convincente dos índices da reestenose^{19,23,26}. A terapêutica agressiva com heparina parece efetiva no sentido de reduzir ou inibir a formação de trombos murais expansivos e evitar a oclusão aguda, mas não parece influir decisivamente na reestenose. Nenhum fator terapêutico, portanto, foi significativamente relacionado com a incidência da reestenose.

Uma vez clinicamente suspeitada e confirmada pela cinecoronariografia, a reestenose deve ser tratada se a redução luminal for de 70% ou mais da luz arterial e se houver sinais objetivos de isquemia miocárdica nos testes funcionais.

A redilatação deve ser proposta e realizada revendo e comparando os dados diagnósticos da 1ª cine e os detalhes técnicos (ex: tamanho do balão, guia, etc) da 1ª angioplastia. Na redilatação temos por hábito utilizar balões algo maiores, insuflações mais prolongadas e com pressões ligeiramente mais altas, com o intuito de "quebrar a lesão" e distender um pouco mais o segmento arterial comprometido, se na angioplastia anterior havia ficado uma lesão residual de 20-30%. Por outro lado, se na 1ª angioplastia havia "linha de dissecção" parietal localizada, tentamos evitá-la durante a redilatação, tomando o cuidado de não distender demais a artéria, usando balão mais fino, pressões mais baixas e insuflações mais prolongadas. Os índices de sucesso da redilatação são iguais e até superiores, em alguns casos em relação à 1ª angioplastia e beiram 90-95%. Não há maiores dificuldades técnicas no que diz respeito ao manuseio da reestenose, que parece ser alcançada, ultrapassada, dilatada com maior facilidade do que da primeira vez^{40,47}.

É possível, que o conhecimento prévio das dificuldades encontradas na 1ª angioplastia e, certamente, a escolha de material mais apropriado, sejam os responsáveis pela maior facilidade técnica da redilatação. Novamente após o sucesso, o paciente está sujeito a novas reestenoses com índices ao redor de 30-40% (ou mais se for

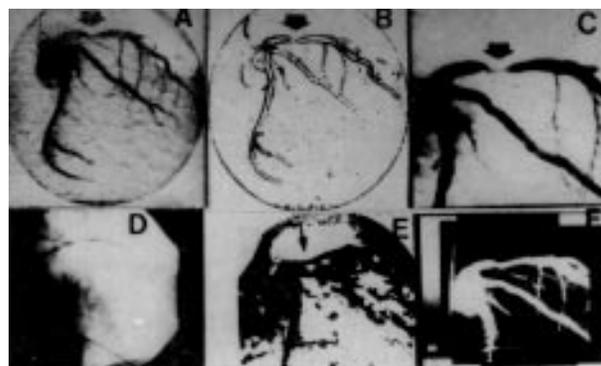


Fig. 1 - A-B-C) Coronária esquerda em OAD: nota-se estenose 90% do leito proximal da artéria DA, antes da origem dos ramos septais e diagonais (setas). O processo e a ampliação digital da imagem (B,C) evidencia detalhes anatômicos do grau do comprometimento da estenose; D) etapas da angioplastia; F) reopacificação da artéria após angioplastia: nota-se alívio da estenose e dilatação completa sem lesões residuais (setas).

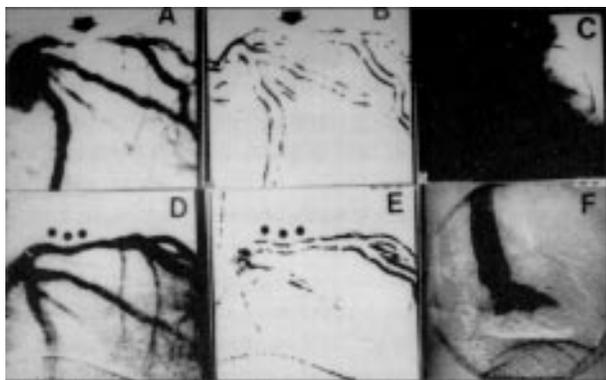


Fig. 2 - Mesmo paciente da figura 1 - A-B) Coronária esquerda, dois anos depois, OAD: observa-se reestenose do segmento proximal da DA, no mesmo local previamente dilatado. O grau e a extensão da lesão são mais graves (98%). O paciente tinha voltado a ter angina e o teste ergométrico com radioisótopos estava "positivo"; C) etapas da nova angioplastia realizada no mesmo dia, logo após o procedimento diagnóstico; D-E) redilatação adequada da artéria DA com alívio completo da estenose e reabertura da luz arterial sem lesão residual (asteriscos); F) ventriculografia esquerda em sístole OAD: a função contrátil regional e global permanece normal. Há um ano, após a redilatação, o paciente encontra-se assintomático e com testes de esforço normais.

ponte de safena) no 1º ano após o segundo procedimento. Redilatações têm sido realizadas (3ª, 4ª, 5ª) no intervalo de 5-10 anos após a primeira, em pacientes que se recusaram a se expor ao tratamento cirúrgico^{48,49}. É óbvio, que após cada reestenose, a alternativa cirúrgica deve ser discutida e colocada à disposição do paciente que deverá ser orientado sobre as vantagens e desvantagens das pontes de safena ou mamária. Não se deve omitir que a médio-longo prazo as pontes de safena também são passíveis de complicações, tais como estenoses e oclusões, e que nessas condições os pacientes podem ser reestudados e, eventualmente, reoperados ou submetidos a novas angioplastias, (das pontes de safena ou das artérias nativas). De toda maneira, é intrigante observar alguns pacientes desenvolverem reestenoses, repetidamente e em intervalos de tempos variáveis, no mesmo local dilatado enquanto que, em outros, o bom resultado se mantém a longo prazo e talvez para sempre (fig. 1 e 2).

Perspectivas - O avanço técnico da angioplastia coronária nos últimos 14 anos tem sido tremendo. O material utilizado atualmente, pouco se assemelha com os protótipos utilizados inicialmente por Gruentzig, Myler e Stertzer. Com a introdução dos fios guias dirigíveis nos anos 81-82, os índices de sucesso saltaram de 65% para 85-95% e lesões mais complexas e vasos mais distantes, finos e tortuosos puderam ser tratados. Os cateteres-balão melhoraram e hoje estão disponíveis em vários diâmetros (1,5-4mm) e comprimentos (12-40mm). A matéria-prima hoje utilizada na confecção dos balões é de tereftalato de polietileno (PET), diferente do material inicial que era de cloreto de polivinil (PVC) ou polietileno (PE). O PET é mais fino e confere ao balão um perfil mais baixo e menos traumático ao atravessar as lesões severas. Por ser mais flexível acompanha as angulações arteriais, por ser mais resistente suporta pressões de até 20 atm (lesões calcificadas) e por ser menos

complacente, permite o dimensionamento adequado do balão. Além disso, foi desenvolvido o cateter-balão de perfusão (Stack) que permite insuflações prolongadas, mantendo a perfusão distal da artéria e do miocárdio, quando ocorre oclusão aguda da artéria por dissecação e desabamento da íntima⁵⁰. As endopróteses (Stents), os raios laser e a aterectomia também têm sido usados com sucesso nestas circunstâncias^{51,52}. A aterectomia direcional tem sido empregada nas lesões muito excêntricas e localizadas no óstio das artérias principais⁵².

Lesões duras e calcificadas, que resistem à compressão mesmo com 15-20 atm, têm sido tratadas com sucesso pela aterectomia rotacional. Oclusões coronárias crônicas, antigas, intransponíveis no passado, têm sido recanalizadas com certos guias especiais, raios laser, aterectomia de baixa rotação, etc⁵³. Esses avanços do material, aliados à maior experiência e troca de informações entre os cardiologistas intervencionistas, têm levado ao aumento dos índices de sucesso dos procedimentos terapêuticos invasivos. Entretanto, persistem ainda algumas contra-indicações e dificuldades que limitam a aplicação generalizada das diferentes técnicas mencionadas. A principal complicação de todas as técnicas intervencionistas que se realizam nas artérias coronárias tem sido a reestenose. Mesmo a ablação da placa aterosclerótica pela aterectomia é sujeita a uma reestenose tardia de 30-50%.

O seu mecanismo de produção, a sua prevenção e o seu tratamento têm sido ineficazes desde o início. Recentemente, Mayler e col³⁹ sugeriram que a reestenose seria o resultado de uma "maior ou menor" resposta cicatricial da artéria contra a injúria, causada pelo agente intervencionista (balão, laser, aterótomo, etc) que atua sobre o endotélio e o ateroma. A proliferação fibro-intimal, geralmente encontrada após esses procedimentos seria uma escara, que é o resultado final da cicatrização. De uma maneira geral, quanto maior a agressão, maior seria a resposta cicatricial. Num espaço limitado, isto é, o lúmen vascular, uma "cicatrização excessiva" pode resultar em redução luminal, isto é, reestenose. Considerando a quantidade de trauma localizado que todos os agentes dilatadores causam, a patência e não a reestenose é o resultado surpreendente!³⁹

A prevenção e o tratamento da reestenose vai requerer o desenvolvimento de agentes e materiais que causem menos e não mais trauma parietal. Talvez, as lesões mais complexas não devam ser manipuladas, uma vez que quanto mais complexas, maior a incidência da reestenose³⁹. O controle da reestenose vai requerer a administração de drogas específicas antes, durante e depois das intervenções, no sentido de inibir a ativação plaquetária e a produção dos fatores de crescimento proliferativo (PDGF) das células musculares lisas da camada média e a mobilização do tecido colágeno^{52,54}. Quando o problema da reestenose, isto é, da "cicatrização excessiva" for reduzido ou minimizado, estes procedimentos vão se tornar mais atrativos, eficazes, seguros e duradouros.

Referências

1. Ellis SG, Roubin GS, King SB et al - Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation*, 1988; 77: 372-9.
2. Simpfendorfer C, Belardi S, Bellamy G et al - Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 267-9.
3. Brandenburg R, Mooney J, Gobel F, Mooney M - Evolution of chest pain after coronary angioplasty: when is repeat angioplasty necessary? *J Inv Cardiol*, 1990; 2: 233-8.
4. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ et al - Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time related phenomenon. *Circulation*, 1988; 77: 361-71.
5. Holmes J, Vlietstra KE, Smith JC et al - Restenosis after PTCA: a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 77c-88c.
6. Glazier JJ, Varricchio TR, Ryan TJ et al - Coronary artery disease: factors predicting recurrent restenosis after PTCA. *Am J Cardiol*, 1989; 63: 902-5.
7. Kent KM - Restenosis after PTCA. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 67G-70G.
8. Mc Bride W, Lange RA, Hillis LD - Restenosis after successful PTCA. *N Engl J Med*, 1988; 318: 1734-7.
9. Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW et al - Balloon angioplasty: natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. *Circ Res*, 1985; 57: 105-12.
10. Schwartz RS, Murphy SG, Edwards WD et al - A practical porcine model of human coronary artery restenosis post PTCA. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 165A.
11. Schwartz RS, Murphy SG, Edwards WD et al - Coronary artery restenosis and the "virginal membrane": Smooth muscle cell proliferation and the intact internal elastic lamina. *J Inv Cardiol*, 1991; 3: 3-8.
12. Morimoto S, Mizumo Y, Hiramitsu Y et al - Restenosis after PTCA. A histopathological study using autopsied hearts. *Circulation*, 1990; 54: 43-56.
13. Leimbürger P, Roubin GS, Anderson V et al - Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation*, 1985; 72: 530-5.
14. Wilentz JR, Sanborn TA et al - Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury. *Circulation*, 1987; 75: 636-42.
15. Christian F, France V - Mechanisms of vasoconstriction. *Am Heart J*, 1991; 121: 956-60.
16. Glazier JJ, Faxon D, Melidossian RN, Ryan TJ - The changing face of coronary artery spasm: A decade of experience. *Am Heart J*, 1988; 116: 572-6.
17. Gal D, Rougione AJ, Slovenkai GA et al - Atherosclerotic Yucatan swine: an animal model with high-grade, fibrocalcific, nonfatty lesions suitable for testing catheter-based interventions. *Am Heart J*, 1990; 119: 291-300.
18. Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman J et al - Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation*, 1984; 0: 721-7.
19. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J et al - Results of a randomized trial of heparin and aspirin vs aspirin alone for prevention of acute closure (AC) and restenosis (R) after angioplasty (PTCA). *Circulation*, 1987; 76(suppl IV): 213.
20. 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: 1714-9.
21. 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.
22. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J et al - Effect of 18 to 24 hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1989; 117: 777-82.
23. Pepine CJ, Hirshfeld JW, Mac Donald RG et al - A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*, 1990; 81: 1753-61.
24. Grigg LE, Kay TW, Valentine PA et al - Determinants of restenosis and lack of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid on the incidence of coronary artery restenosis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 665-72.
25. Dehmer GJ, Popma JJ, van den Berg EK et al - Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1988; 319: 740-73.
26. Reis GJ, Boucher TM, Sipperly ME et al - Randomized trial of fish oil for restenosis after coronary angioplasty. *Lancet*, 1989; 2: 177-81.
27. Hollman J, Konrad K, Raymond R et al - Lipid lowering for the prevention of recurrent stenosis following coronary angioplasty. *Circulation*, 1989; 80(suppl II): 65.
28. Sahni R, Maniet AR, Gerardo V, Banka VS - Prevention of restenosis by lovastatin. *Circulation*, 1989; 80(suppl II): 65.
29. Corcos T, David PR, Bal PG et al - Failure of diltiazem to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1985; 109: 926-31.
30. Whitworth HB, Roubin GS, Hollman J et al - Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 1271-6.
31. Knudson ML, Flintoft VF, Roth DL et al - Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 691-7.
32. Liu MW, Roubin GS, Robinson KA et al - Trapidil in preventing restenosis after balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit. *Circulation*, 1990; 81: 1089-93.
33. Powell JS, Clozel JP, Muller RK et al - Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science*, 1989; 245: 186-8.
34. Myler RK, Stertzer SH, Shaw RE - Coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *J Invas Cardiol*, 1991; 3: 180-90.
35. Pinkerton CA, Swak JD, On CM et al - Percutaneous transluminal angioplasty in patients with prior myocardial revascularization surgery. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 15G-22G.
36. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators - Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med*, 1991; 325: 445-53.
37. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial - Interim results of symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*, 1991; 337: 1235-43.
38. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*, 1991; 22: 270-1.
39. Myler RK, Stertzer SH, Cumberland DC, Shaw RF - Multiple vessel angioplasty. *J Invas Cardiol*, 1989; 1: 4.
40. Meir B, King III SB, Gruentzig AR et al - Repeat coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 4: 463-6.
41. Wijn W, Serruys PW, Reiber JH et al - Early detection of restenosis after successful PTCA by exercise redistribution thallium scintigraphy. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 357-61.
42. Wijn W, Serruys PW, Simons et al - Predictive value of early maximal exercise test and thallium scintigraphy after successful PTCA. *Br Heart J*, 1985; 53: 194-200.
43. Leimbürger P, Roubin GS, Hollman J et al - Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single vessel disease. *Circulation*, 1986; 73: 710-7.
44. Vlay SC, Cherruillas J, Lawson WE, Dervan PJ - Restenosis after angioplasty: Don't rely on the exercise test. *Am Heart J*, 1989; 117: 980-6.
45. Leimbürger PP, Roubin GS, Anderson V et al - Influence of intimal dissection on restenosis after successful coronary angioplasty. *Circulation*, 1985; 72: 530-5.
46. Wilentz JR, Sanborn TA, Haudenschield et al - Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury. *Circulation*, 1987; 75: 636-42.
47. Williams DO, Gruentzig AR, Kent et al - Efficacy of repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty for coronary restenosis. *Am J Cardiol*, 1984; 53: 42C-45C.
48. Teirstem PS, Hoover CA, Ligon RW et al - Repeat coronary angioplasty: efficacy of a third angioplasty for a second restenosis. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 291-6.
49. El Gamal CJB, Deeb F, Wesseling J et al - Percutaneous coronary angioplasty more than twice for the same coronary lesions. *Eur Heart J*, 1989; 10(suppl II): 112-16.
50. Stack RS, Collin G, Phillips HR et al - Perfusion Balloon catheter. *Am J Cardiol*, 1988; 61: 77G-80G.
51. Roubin SG - Intracoronary stenting new solution and new problems. *J Invas Cardiol*, 1988; 1.
52. Johnson DE, Hinohara T, Selmon MR et al - Primary peripheral stenoses and restenoses excised by transluminal atherectomy; a histopathologic study. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 15: 419-25.
53. Waller BF et al - "Crackers, stretchers, drillers, scalpers, shavers, burners, welders and melters" - The future treatment of atherosclerotic coronary disease? a clinical-morphologic assessment. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 969.
54. Bonan R - Angioplasty and restenosis revisited diagnosis and management of restenosis. *J Invas Cardiol*, 1989; 2.