

Reestenose Pós-Angioplastia. Fisiopatogenia

Paulo Ricardo Avancini Caramori, Germán Iturry Yamamoto, Alcides José Zago

Porto Alegre, RS

A angioplastia coronária transluminal percutânea (ACTP), desde sua introdução por Andreas Grüntzig¹, adquiriu papel destacado no manejo da cardiopatia isquêmica. Atualmente, grande parte das lesões coronárias obstrutivas são passíveis de tratamento percutâneo, com um índice de sucesso primário - lesão residual <50% e ausência de complicações maiores - >90%. Entretanto, reestenose ou recorrência da lesão persiste, sendo a principal limitação dos procedimentos coronários intervencionistas, ocorrendo em 20 a 40% das obstruções inicialmente dilatadas com sucesso^{2,3}. A necessidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos repetitivos determina um marcante prejuízo à evolução dos pacientes que desenvolvem reestenose e eleva, significativamente, os custos globais do tratamento. A despeito de que múltiplas alternativas tenham sido avaliadas, poucas abordagens têm se mostrado promissoras na tentativa de reduzir a incidência de reestenose. O implante de próteses endocoronárias ou *stents* é a única intervenção que determina redução clinicamente significativa da reestenose^{2,3}. Entretanto, seu uso implica elevados custos. Além disso, os efeitos da permanência a longo prazo de um corpo estranho na parede coronária ainda não foram totalmente definidos.

A reestenose desenvolve-se, fundamentalmente, nos primeiros meses após a angioplastia, tendo o pico de incidência entre o 3º e o 6º mês após o procedimento^{4,5}. Sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, não estando completamente entendida. Observa-se que a redução no diâmetro luminal coronário que leva a reestenose pós-angioplastia pode se estabelecer de forma precoce ou tardia. Nas primeiras horas após a angioplastia, pode haver redução do lúmen coronário por formação de trombo mural ou por retração elástica. A trombose mural muitas vezes está vinculada a eventos agudos e à oclusão arterial, especialmente na angioplastia no infarto agudo do miocárdio ou angina instável. Quando subclínica, é provável que esteja associada à redução tardia do lúmen coronário. Por sua vez, a retração elástica que provavelmente é causada pela elasticidade do segmento não aterosclerótico da parede vascular, freqüentemente, ocorre de maneira assintomática e parece

ser um importante determinante dos resultados a longo prazo, principalmente da angioplastia por cateter-balão⁴.

Os eventos que ocorrem tardiamente ao procedimento – após os primeiros dias – são os principais determinantes da reestenose, independentemente da técnica utilizada: cateter-balão, aterectomia direcionada ou rotacional, laser ou *stent*. Neste artigo, são discutidos os dois mecanismos fundamentais de reestenose, que são a hiperplasia da íntima e o remodelamento geométrico negativo (fig. 1).

A HIPERPLASIA DA ÍNTIMA

Em praticamente todos os pacientes submetidos a ACTP ocorre algum grau de hiperplasia da camada íntima, ou formação de neo-íntima. Este espessamento intimal é uma característica da resposta da parede vascular à injúria e ocorre independentemente da técnica de angioplastia utilizada^{6,7}. Histologicamente, a hiperplasia da íntima difere significativamente da placa aterosclerótica, quanto à arquitetura celular e ao conteúdo lipídico. Estudos utilizando microscopia eletrônica⁸ e imuno-histoquímica^{9,10} têm demonstrado que a neo-íntima é formada fundamentalmente por células musculares lisas envoltas em matriz extracelular. O espessamento da íntima não se vincula, necessariamente, à presença de reestenose¹¹.

A seqüência de eventos que determina a hiperplasia da íntima foi descrita por Steele e col¹², que avaliaram a res-

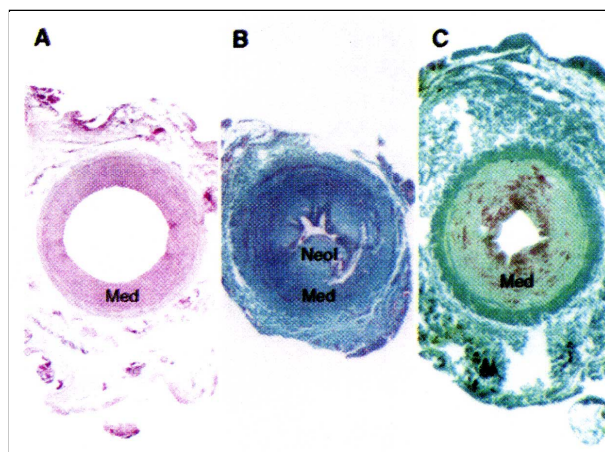


Fig. 1 - Fotomicrografias da artéria carótida comum de suíno, representativas: A) artéria normal; B e C) intensa redução do lúmen arterial obtida quatro semanas após angioplastia experimental, causada por hiperplasia intimal (B) e por remodelamento arterial (C). Coloração hematoxilina-eosina em A e tricrômico de Masson em B e C. Magnificação original 25x. Med- túnica média; Neol- neo-íntima.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - UFRGS

Correspondência: Paulo Caramori - Cardiologia do Hospital de Clínicas de PA - Rua Ramiro Barcelos 2350, S/2060 - 90035-007 - Porto Alegre, RS

Recebido para publicação em 26/3/97

Aceito em 4/6/97

posta à angioplastia da artéria carótida comum em suínos. Na 1ª hora após a angioplastia, observa-se completa desnudação endotelial do segmento dilatado, associada a marcada deposição plaquetária e a trombose mural, a despeito de heparinização sistêmica. Quando ocorre ruptura da lâmina elástica interna, com extensão de laceração à camada média, intensificam-se a deposição plaquetária e a trombose mural. Após algumas horas, também há adesão de um moderado número de leucócitos. Após 24h, é evidente a necrose de algumas células musculares da média. Durante a 1ª semana há redução progressiva no número de plaquetas depositadas e início da reendotelização. Simultaneamente, células musculares lisas iniciam a migrar e a proliferar para formar a neo-íntima. A hiperplasia da íntima fica significativamente maior e mais uniforme aos 14 dias, tendendo a se estabilizar após 30 ou 60 dias.

A reação vascular à implantação de *stents* parece seguir um curso de eventos um pouco diverso. Há formação de um espesso trombo mural rico em plaquetas, que, subseqüentemente, é infiltrado por células inflamatórias e musculares lisas¹³. A trombose mural, particularmente após *stents*, parece servir de nicho para hiperplasia da íntima.

A célula muscular lisa vascular - A célula muscular lisa (CML) vascular desempenha um papel central na formação da neo-íntima. Dependendo do estímulo que recebe, a CML pode assumir dois diferentes fenótipos¹⁴. O fenótipo contrátil, ou quiescente, é o aspecto normal da CML da camada média arterial. Caracteriza-se pela presença de proteínas contráteis com filamentos bem desenvolvidos, contração em resposta a estímulos químicos ou mecânicos e baixa capacidade de multiplicação. O fenótipo ativado ou proliferativo-sintético é a forma predominante em obstruções reestenóticas^{11,15} (fig. 2). Caracteriza-se pelo aspecto poliédrico, com grandes núcleos e abundante citoplasma e pela capacidade de migração, proliferação e síntese protéica grandemente aumentadas, associados a perda da

contratilidade¹⁶. A CML vascular em estado proliferativo-sintético é particularmente difícil de ser diferenciada de fibroblastos, sendo algumas vezes referida como miofibroblasto¹⁷. Vários meses após a angioplastia, as células musculares reverterem do fenótipo proliferativo-sintético para o contrátil^{8,11}. Como o processo aterosclerótico representa um estímulo para a ativação da CML vascular¹⁸⁻²⁰, é possível que a dilatação de lesões que possuam células musculares ativadas possa facilitar o desenvolvimento da hiperplasia da íntima^{21,22}.

A proliferação da CML em resposta à injúria é parcialmente responsável pela formação da neo-íntima. Em primatas, observa-se que, 24h após a desendotelização da artéria braquial, praticamente, não há proliferação celular identificável; porém, pouco mais de 4% das células musculares do terço superior da camada média da artéria passam a proliferar em 48h e, aproximadamente, 13% o fazem em 72h²³. As células musculares de obstruções reestenóticas apresentam um aumento de duas a três vezes na atividade proliferativa e migratória, quando comparadas a células das lesões ateroscleróticas primárias²⁴⁻²⁷. O percentual de células que se apresenta em estado proliferativo-sintético em material de obstruções reestenóticas humanas obtido por aterectomia direcionada é superior ao de lesões ateroscleróticas comuns, mas é inferior ao relatado em modelos animais²⁸. Esta diferença, em relação aos dados experimentais, pode decorrer do fato de que o material recuperado pela aterectomia representa uma obstrução já estabelecida, cuja resposta proliferativa já se encontraria em fase de resolução. Outra possibilidade estaria relacionada a variações na fisiopatogenia da hiperplasia da íntima entre espécies diferentes. Enquanto a ativação da CML é de fundamental importância na reação vascular ao trauma, a sua multiplicação parece ser responsável por apenas uma pequena parcela do volume final da neo-íntima humana²⁹.

A matriz extracelular - A CML vascular ativada possui grande capacidade de síntese protéica e formação de matriz extracelular. Estima-se que a participação da matriz extracelular no espessamento da íntima corresponda a 50-60% do volume tecidual total³⁰. Após a angioplastia experimental, o número de células musculares na neo-íntima aumenta apenas durante as duas primeiras semanas. A despeito disso, a área neo-intimal aumenta progressivamente até a 12ª semana, paralelamente à deposição de colágeno, elastina e proteoglicanas³¹. Após a implantação de *stents*, hiperplasia intimal parece ser particularmente rica em matriz, contendo um reduzido número de núcleos celulares.

As proteínas que formam a matriz neo-intimal, além de desempenharem função estrutural, facilitam a ativação e promovem a migração e proliferação da CML. *In vitro*, a síntese de colágeno ou de glicosaminoglicanas de células musculares de obstruções reestenóticas ou de placas ateroscleróticas é acelerada, quando comparada a células musculares das artérias normais²². As proteoglicanas são um constituinte básico da matriz neo-intimal que, posteriormente, são substituídas por colágeno tipo I e elastina¹⁷. A

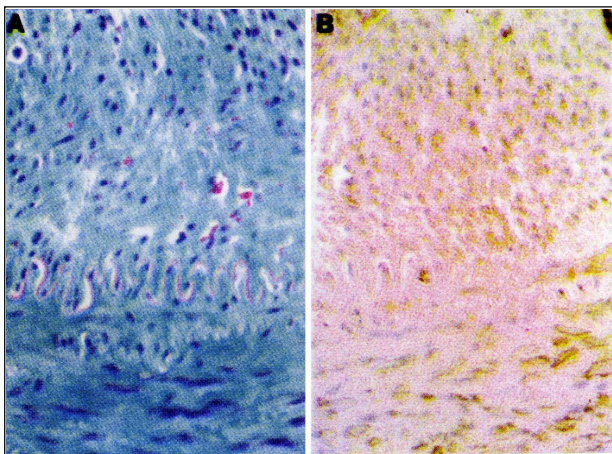


Fig. 2 - Fotomicrografias da artéria carótida comum de suíno, obtidas após angioplastia experimental. Observa-se hiperplasia da íntima por células de núcleo poliédrico (A), que à imuno-histoquímica (B) demonstram ser células musculares lisas. Coloração: tricrômico de Masson em A e imunoperoxidase para α -actina em B. Magnificação original 400x.

fibronectina e a tenacina são proteínas da matriz associadas à reação inflamatória que estão relacionadas a diferentes formas de espessamento intimal e que podem estar envolvidas na regulação da hiperplasia da íntima pós-angioplastia.

A regulação da hiperplasia da íntima - Pelo menos cinco mecanismos estão implicados na ativação da CML e hiperplasia da íntima: 1) a perda da camada endotelial; 2) o estiramento mecânico; 3) agregação plaquetária à superfície lesada associada à liberação de grande quantidade de fatores de crescimento; 4) formação de trombo local — atividade mitogênica da trombina; e 5) reação inflamatória local. Esses estímulos básicos desencadeiam uma complexa rede de eventos que determinam a alteração fenotípica da CML do estado contrátil para o proliferativo-sintético e a sua migração para a íntima.

Papel do endotélio

O endotélio intacto ajuda a manter a camada média em estado quiescente através da produção de substâncias que inibem a proliferação das CML, como o óxido nítrico³² e heparam sulfato³³ (quadro I). Além disso, o óxido nítrico^{34,35} e a prostaciclina³⁶, também sintetizada pelo endotélio, inibem a agregação plaquetária. Com o trauma endotelial, há suspensão da síntese destas substâncias o que facilitaria a formação da neo-íntima. A administração de L-arginina, precursor do óxido nítrico, resulta em uma significativa redução da hiperplasia da íntima em modelo experimental³⁷. A lesão do endotélio também induz a liberação de endotelina³⁸ que atua como mitógeno para a CML vascular. Experimentalmente, a hiperplasia da íntima é mais intensa nas áreas onde a regeneração endotelial ocorre mais tardiamente^{39,40}. Em algumas lesões submetidas a ACTP, a reendotelização pode ser retardada por vários meses¹⁰. A proliferação celular continuada nestas áreas poderia explicar porque a reestenose pode se tornar evidente tardiamente em alguns pacientes.

O estímulo mecânico

A lesão mecânica causada pela angioplastia pode causar ativação da CML diretamente, por estiramento, ou pela perda do contato célula-célula, que ocorre com a ruptura tecidual ou morte de algumas células. Quando o tecido de obstruções coronárias obtido por atrectomia é distendido por cateter-balão, há aumento na proliferação muscular lisa proporcional à duração da distensão⁴¹. Em modelos ex-

Quadro I - Substâncias inibidoras da proliferação da célula muscular lisa

Oxido nítrico
Heparam sulfato
TGF-b (fator de crescimento transformante beta)
Interferon-gama
Prostaglandina E2

perimentais, a espessura da neo-íntima e o percentual de estenose correlacionam-se fortemente com a intensidade da injúria vascular^{42,43}. Clinicamente, a hiperplasia da íntima também ocorre de modo proporcional ao aumento do calibre vascular obtido com a dilatação, ou seja, quanto maior a dilatação mais intensa é a redução luminal angiográfica⁴⁴ e a hiperplasia intimal observada histologicamente¹¹.

Fatores de crescimento

Um 3º mecanismo envolvido na hiperplasia da íntima é a liberação de fatores de crescimento associada, principalmente, à agregação e degranulação plaquetária sobre o segmento coronário angioplastado. Algumas substâncias liberadas promovem vasoconstrição local e formação de trombo; outras são fatores de crescimento que ativam células mesenquimais⁴⁵. Também é possível que fatores de crescimento intra-celulares sejam liberados com a lesão e ruptura celular no momento da angioplastia. Os monócitos e linfócitos, ao se depositarem sobre a lesão, atuam como outra fonte de fatores de crescimento¹⁷. Adicionalmente, a CML, além de ser o principal alvo destes mitógenos, pode também produzi-los, quando ativada⁴⁶. O soro de pacientes com reestenose⁴⁷, assim como o plasma obtido após a ACTP⁴⁸, estimula a proliferação de células musculares lisas em cultura, demonstrando que substâncias determinantes de hiperplasia da íntima são liberadas com a injúria vascular. A glicoproteína IIb/IIIa é o principal receptor mediador da agregação plaquetária. O bloqueio deste receptor, através de anticorpo monoclonal, inibe intensamente a ativação plaquetária e reduz a incidência de eventos isquêmicos após a angioplastia⁴⁹. O efeito deste anticorpo sobre a reestenose está sob avaliação. Múltiplos fatores de crescimento e citocinas que atuam *in vitro* como mitógenos para a CML vascular estão provavelmente envolvidos na fisiopatogenia da reestenose (quadro II).

O fator de crescimento de fibroblastos, ou *fibroblast growth factor* (FGF), parece ser um importante estímulo mitogênico para a CML⁵⁰. O FGF tem sido denominado de “fator de angiogênese”, devido à propriedade de induzir a proliferação de novos vasos⁵¹, ou de *heparin-binding growth factor*, pela sua grande afinidade pela heparina. A presença de FGF básico é detectada em 80 a 100% das obstruções reestenóticas e em apenas 20% das lesões coro-

Quadro II - Fatores de crescimento e citocinas que atuam como estimulantes da hiperplasia da íntima

FGF (fator de crescimento de fibroblastos)
PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas)
IGF (fator de crescimento similar a insulina)
EGF (fator de crescimento epidérmico)
Trombina
TGF-b (fator de crescimento transformante beta)
Interleucina-1
TNF (fator de necrose tumoral)
Endotelina
Leucotrieno B4
Serotonina

nárias estáveis⁵². A expressão de seus receptores é identificada na maioria das células musculares lisas das obstruções reestenóticas⁵³. O bloqueio do FGF básico, através de um anticorpo neutralizante, inibe a proliferação inicial das células musculares após a injúria vascular em ratos⁵⁴. Neste mesmo modelo, a adição de FGF básico aumenta significativamente a proliferação muscular⁵⁵. Em experimento realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a inibição do FGF básico não reduziu a hiperplasia da íntima após a angioplastia experimental da artéria carótida de suínos⁵⁶. É provável que o FGF esteja relacionado com a resposta proliferativa inicial da CML e que outros fatores controlem a continuidade do processo.

O fator de crescimento derivado das plaquetas, ou *platelet derived growth factor*, (PDGF) desempenha um importante papel na proliferação muscular lisa no desenvolvimento da placa aterosclerótica⁵⁷, agindo como mitótico e quimiotático³⁰. O PDGF é liberado dos grânulos alfa das plaquetas ativadas, ou sintetizado localmente, em locais de injúria vascular e trombose⁵⁷, por células endoteliais⁵⁸ e musculares lisas de placas ateroscleróticas⁵⁹. A administração de PDGF aumenta a espessura intimal após a desendotelização carotídea em ratos⁶⁰. Entretanto, sua inibição reduz apenas discretamente a área intimal medida sete dias após a injúria⁶¹, sem afetar a multiplicação celular na camada média⁶². É provável que o principal efeito do PDGF na reestenose seja a regulação da migração celular para a íntima e, em menor extensão, o estímulo à proliferação tardia, através de sua liberação a partir de plaquetas ativadas continuamente em áreas cronicamente desendotelizadas.

A formação de matriz extracelular na hiperplasia da íntima também é regulada por fatores de crescimento. O fator de crescimento transformante beta, ou *beta transforming growth factor* (TGF- β), parece desempenhar papel fundamental na sua produção, podendo aumentar em até 20 vezes a síntese de sulfato de condroitina, proteoglicana predominante na matriz extracelular nas fases iniciais da hiperplasia⁶³. Este peptídeo algumas vezes atua como estimulante da proliferação celular; entretanto, é provável que ele seja, predominantemente, um inibidor, induzindo à diferenciação do fenótipo celular ativado para o contrátil¹⁷.

Outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento similar à insulina, ou *insulin-like growth factor* (IGF), e o fator de crescimento epidérmico, ou *epidermal growth factor* (EGF), possuem atividade mitogênica menos potente para as células mesenquimais^{64,65}. A presença do IGF é observada em placas ateroscleróticas e reestenóticas humanas obtidas por aterectomia direcionada⁶⁶. Células musculares lisas ativadas apresentam resposta proliferativa e de migração à adição de IGF⁴⁶. O IGF e o EGF também são conhecidos como fatores de progressão, pois *in vitro* a sua presença é necessária para completar a ciclo de divisão celular⁴⁶.

Papel da trombina

A injúria da parede arterial causada pela angioplastia faz com que sejam expostos fatores trombogênicos, como o

colágeno e o fator tecidual. O fator tecidual é uma proteína associada à membrana celular da parede vascular que catalisa uma etapa da via extrínseca da cascata da coagulação, correspondendo a maior fonte geradora de trombina *in vivo*⁶⁷. A trombina gerada é mediadora de várias respostas biológicas que podem participar da formação da neo-íntima. A trombina determina vasoespasmo, ativação plaquetária, quimiotaxia e adesão de células inflamatórias^{30,68}, estímulo à produção de PDGF⁶⁹ e estímulo mitogênico direto à CML^{70,71}. Receptores para trombina são evidentes algumas horas após a angioplastia experimental, com maiores concentrações em áreas de maior proliferação celular⁷². Está demonstrado que ocorre trombose mural significativa após o posicionamento de *stents* em coronárias de suínos⁷³ e após a laceração da camada média na angioplastia por cateter-balão⁷⁴, situações associadas a uma intensa resposta proliferativa. Enquanto que os fatores de crescimento derivados principalmente das plaquetas são liberados nas primeiras horas após o trauma vascular e provavelmente desempenham seu papel predominantemente na ativação inicial da CML, a trombina e seus derivados podem participar dos eventos vasculares que ocorrem tardiamente. A trombina pode ser gerada continuamente em áreas cronicamente desendotelizadas, ou liberada gradualmente por fibrinólise espontânea durante a organização do trombo mural, podendo sustentar seus efeitos por longos períodos⁴⁵. A atividade da trombina persiste detectável localmente por até duas semanas após a injúria⁷⁵. Além disso, quando ocorre organização do trombo mural, este parece ser infiltrado por CML e incorporado à neo-íntima.

Apesar da trombina reunir características que sugerem um papel central na hiperplasia da íntima e de um potente inibidor da trombina, a hirudina, inibir a resposta proliferativa pós-angioplastia em coelhos⁷⁶, estudos clínicos que utilizaram heparina⁷⁷, anticoagulantes orais⁷⁸ ou trombolíticos⁷⁹, ou a própria hirudina⁸⁰ não demonstraram qualquer efeito sobre a incidência de reestenose. Entretanto, uma nova geração de inibidores do complexo fator tecidual-fator Xa, que bloqueia muito eficazmente a geração da trombina, tem demonstrado inibir a hiperplasia da íntima após a angioplastia experimental em suínos⁸¹. Estudos clínicos avaliam os inibidores do fator tecidual estão, atualmente, em desenvolvimento. O real papel da trombina na reestenose ainda não está estabelecido, mas possivelmente está vinculada à maior incidência de reestenose em portadores de lesões associadas à formação de trombo, especialmente às clinicamente instáveis.

A reação inflamatória

A participação de mecanismos inflamatórios na resposta vascular à injúria tem sido alvo de crescente interesse. Os monócitos e os linfócitos T são as células inflamatórias mais abundantes em placas ateroscleróticas⁸². A presença de infiltrado inflamatório também é observada após a implantação experimental de *stents*¹³, assim como em fragmentos de obstruções reestenóticas obtidas por ate-

rectomia²⁷. A injúria mecânica e a trombose local podem ativar as células inflamatórias, que passam a produzir fatores de crescimento e citocinas — interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) —, estimulando a proliferação muscular e a síntese de matriz⁸²⁻⁸⁴. Outras substâncias liberadas por leucócitos após a angioplastia, como o leucotrieno B₄⁸⁵, também promovem a proliferação da CML. A fibronectina é uma proteína inflamatória da matriz extracelular que promove a ativação e migração de células inflamatórias e musculares lisas, estando relacionada ao espessamento da íntima pós-transplante cardíaco⁸⁶. As células musculares lisas de coronária de suínos submetidos a transplante cardíaco experimental apresentam aumento na síntese de fibronectina, provavelmente induzido pela IL-1 beta e pelo TNF⁸⁷. A produção de fibronectina e o espessamento da íntima após transplante cardíaco em coelhos são inibidos pelo bloqueio do TNF⁸⁸ ou pelo bloqueio do sítio ativo da fibronectina⁸⁹. Na reestenose experimental em suínos o bloqueio da fibronectina inibe o acúmulo desta proteína, contudo não é efetivo em inibir a hiperplasia da íntima ou em reduzir a perda no diâmetro luminal⁹⁰. A reação inflamatória também desempenha um papel regulatório da hiperplasia da íntima. O interferon-gama, liberado pelos linfócitos T, inibe a proliferação celular e tem efeito variável sobre a síntese de matriz extracelular⁸². As células musculares lisas expostas à IL-1⁸³ e ao TNF⁹¹ podem inibir a sua própria proliferação através da secreção de prostaglandina E₂.

Outros mecanismos

Existe pouca informação a respeito da participação da hipertrofia da CML na reestenose. A angiotensina II estimula a síntese proteica, causando hipertrofia celular sem afetar a proliferação⁹². Em ratos, os inibidores da enzima convertora da angiotensina foram efetivos em reduzir a formação da neo-íntima^{93,94}. Entretanto não foi demonstrado qualquer efeito em suínos⁹⁵ ou em estudos clínicos^{96,97}.

Evidências iniciais sugerem que a apoptose, ou morte celular programada, pode modular o volume celular nas lesões reestenóticas. Isner e col⁹⁸ demonstraram que o material retirado de lesões reestenóticas por aterectomia direcional contém um maior número de focos de apoptose, quando comparado com espécimens retirados de lesões primárias, tanto de vasos periféricos como coronários. É possível que a apoptose possa regular a celularidade do tecido reestenótico, especialmente nas lesões com uma maior atividade proliferativa.

O REMODELAMENTO GEOMÉTRICO

O paradigma de que a reestenose pós-angioplastia é devida à hiperplasia da íntima é contestado por estudos recentes, tanto ao nível experimental como em humanos, que demonstram que a parede arterial é capaz de reagir à agressão sofrida com uma resposta que modifica a área luminal através do aumento ou diminuição da área total do vaso. Este processo, denominado de remodelamento geométrico

arterial, representa uma resposta adaptativa do vaso sanguíneo a diferentes formas de estresse. Fisiologicamente, o remodelamento geométrico visa adaptar o diâmetro de uma artéria às variações nas condições hemodinâmicas, através de modificações no diâmetro do vaso e de alterações estruturais da parede vascular. Na aterosclerose, o remodelamento vascular tem sido demonstrado em estudos experimentais^{99,100} e em artérias coronárias humanas¹⁰¹⁻¹⁰³. A redução do lúmen vascular determinada pela placa aterosclerótica é compensada pela dilatação do segmento afetado, o que tende a restabelecer o diâmetro luminal. Com a evolução da aterosclerose, há uma aparente perda desta capacidade compensatória, permitindo que a estenose coronária se estabeleça^{101,104}. O remodelamento vascular também faz parte da resposta vascular pós-angioplastia. Após a dilatação de uma obstrução segmentar em um vaso aterosclerótico, devido a disfunção nos mecanismos de remodelamento, pode ocorrer constrição coronária e redução do lúmen arterial. Este fenômeno tem sido denominado de remodelamento geométrico negativo¹⁰⁵ e sua participação na reestenose foi demonstrada recentemente.

O remodelamento geométrico negativo - Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que a constrição arterial, ou remodelamento geométrico negativo pós-angioplastia, é um importante determinante da redução do lúmen coronário. Experimentalmente, a angioplastia de coelhos normais ou suínos submetidos à dieta aterogênica demonstrou que apenas parte da perda luminal angiográfica era devida à hiperplasia da íntima; mais de 50% devia-se à redução na área delimitada pela lâmina elástica interna (área da LEI), produto do remodelamento geométrico negativo¹⁰⁶.

Em outro experimento, a comparação das áreas de artérias ilíacas de animais que apresentaram ou não reestenose demonstrou, surpreendentemente, que a área da neo-íntima era similar nos dois grupos. A diferença na área luminal era consequência da variação na área da LEI. Embora essa área aumentasse em todos os vasos que desenvolveram hiperplasia da íntima, o aumento era proporcionalmente menor nos vasos reestenóticos, denotando uma dilatação compensatória inadequada para o aumento da placa. Nos vasos não reestenóticos o espessamento da íntima estava associado a um maior aumento na área da LEI, preservando, assim, o lúmen arterial¹⁰⁷. Lafont e col¹⁰⁸ também demonstraram, em animais de experimentação, que a redução no diâmetro luminal pós-angioplastia está mais bem correlacionada com modificações na área do vaso do que com a hiperplasia da íntima.

Opondo-se aos resultados dos trabalhos anteriores, um estudo experimental em coelhos demonstrou que a reestenose era devida, principalmente, à hiperplasia da íntima; o remodelamento geométrico negativo, definido como a redução da área delimitada pela lâmina elástica externa (área da LEE), foi demonstrado em apenas 10 a 16% dos vasos reestenotizados¹⁰⁹.

Tem sido demonstrado que o remodelamento geométrico vascular está envolvido na reestenose pós-angio-

plastia em humanos. O ultra-som intravascular permite a avaliação do remodelamento através da visualização ecográfica da secção transversal das artérias coronárias. Análises quantitativas seriadas com ultra-som intracoronário em pacientes submetidos a intervenção com cateter-balão, eximer-laser, aterectomia direcionada ou rotacional demonstram que a variação no diâmetro luminal é determinada principalmente pela direção e magnitude da variação no diâmetro externo do vaso¹¹⁰. Aproximadamente 30% da redução do lúmen deve-se à variação na espessura da parede vascular; os 70% restantes são determinados pela redução na área da LEE. Pressupõe-se que esta redução generalizada no calibre vascular seja mediada por uma fibrose contrátil da parede vascular, processo que poderia ocorrer associado, ou não, à hiperplasia intimal¹¹⁰. Por sua vez, em pacientes submetidos a implantação de *stents* o remodelamento negativo é bastante reduzido e sua participação na determinação da reestenose é mínima¹¹¹.

Os mecanismos do remodelamento pós-angioplastia-

Fisiologicamente, as variações no fluxo sanguíneo e na pressão arterial parecem ser os principais determinantes do remodelamento. O fluxo sanguíneo regula o diâmetro vascular através do *shear stress**. Em situação de fluxo laminar, o *shear stress* é diretamente proporcional à velocidade do fluxo e à viscosidade sanguínea, e inversamente proporcional ao cubo do raio do vaso¹¹². Um aumento do fluxo sanguíneo induz ao aumento compensatório no raio vascular, de forma a normalizar o *shear stress*¹¹³. Por sua vez, as alterações no raio do vaso afetam à espessura, estrutura e composição da parede^{114,115} e não resultariam da simples contração ou relaxamento das células musculares¹¹⁶. Há evidências de que a resposta às alterações de fluxo seja dependente do endotélio. Experimentalmente, a capacidade de adaptação do diâmetro do vaso às alterações de fluxo é restabelecida em segmentos que apresentam regeneração endotelial, não ocorrendo o mesmo em regiões não reendotelizadas¹¹⁷. A resposta fisiológica do endotélio a um aumento do *shear stress* inclui a indução da liberação de óxido nítrico e de prostaciclina¹¹², que, provavelmente, atuam no remodelamento.

A fisiopatogenia do remodelamento geométrico negativo ainda é pouco conhecida. Segundo Lafont e col¹⁰⁸, as modificações de fluxo sanguíneo, consequência das alterações sofridas pela parede vascular no processo de cicatrização da lesão pós-angioplastia, seriam uma das causas do remodelamento negativo.

O estresse oxidativo pode participar do remodelamento após a lesão mecânica do vaso. A utilização de agentes antioxidantes em estudos farmacológicos experimentais, tem conseguido modular o remodelamento geométrico vascular. Em coronárias de suínos, a administração de vita-

minas C e E reduziu o remodelamento negativo, determinando um aumento significativo da área da LEI após a angioplastia com balão. Surpreendentemente, a área da neo-íntima foi significativamente maior no grupo tratado do que no grupo controle¹¹⁸. Em outro estudo, o tratamento prolongado com N-acetilcisteína ou alopurinol preservou o diâmetro vascular, quando analisado nos primeiros sete dias após a lesão por balão da artéria ilíaca de coelhos; porém, após 28 dias, este efeito benéfico foi perdido¹¹⁹. Estes dois experimentos sugerem que a intervenção farmacológica sobre o estresse oxidativo poderia modular o remodelamento geométrico negativo associado à lesão mecânica do vaso.

O remodelamento geométrico também está associado a modificações estruturais da parede vascular. Experimentalmente, a redução no diâmetro arterial correlaciona-se com o quociente área de adventícia/área da íntima-média, o que sugere que as variações no diâmetro arterial possam ser consequência de alterações estruturais múltiplas sofridas pela íntima, média e adventícia¹⁰⁸. Também foi demonstrado que, após a ACTP experimental, há proliferação e modulação fenotípica de fibroblastos na adventícia^{120,121}, seguida de deposição de matriz extracelular rica em colágeno¹²¹. Esta reação fibrótica após a injúria arterial pode determinar retração tecidual e constrição vascular, contribuindo para o remodelamento geométrico negativo. A resposta inflamatória associada à dilatação do vaso também poderia determinar uma resposta similar à cicatrização, com liberação de enzimas proteolíticas, degradação da matriz extracelular preexistente e deposição de novos componentes da matriz.

MECANISMOS DE REESTENOSE NAS DIFERENTES TÉCNICAS DE ANGIOPLASTIA

A participação relativa de cada mecanismo de reestenose é ligeiramente variável para cada método de angioplastia. Após angioplastia por cateter-balão, rotablator e laser, é provável que o remodelamento geométrico negativo seja o principal mecanismo de reestenose; sua participação é pouco menor após a aterectomia direcionada e mínima após o implante de *stents*^{122,123}. O *stent* praticamente elimina o remodelamento negativo¹¹¹, pois sustentando mecanicamente a parede coronária, impede que haja redução no diâmetro vascular. Contudo, há evidências de que a hiperplasia da íntima é mais intensa com *stents*. Experimentalmente, há maior hiperplasia da íntima após o posicionamento de *stents* do que após a dilatação com cateter-balão de coronárias de suínos¹²⁴. Clinicamente, a angiografia seriada após a implantação de *stents* demonstra que a redução no calibre vascular prossegue pelo menos até o 6º mês, sendo que entre o 3º e o 6º é significativamente maior do que após a angioplastia convencional¹²⁵. Após o 6º mês, a redução no diâmetro luminal continua a ocorrer, porém é de pequena magnitude, pouco aumentando a incidência absoluta de reestenose^{126,127}.

Os mecanismos que levam a maior espessamento da íntima com o uso de *stent* não foram determinados, mas

* *Shear stress* ou estresse de cisalhamento: força interna tangencial à secção na qual ela age; ação ou estresse resultante de forças aplicadas que causam, ou tendem a causar, o deslizamento de duas partes contíguas de um corpo, relativamente uma a outra, em direção paralela aos seus planos de contato.

pode-se inferir que os seguintes aspectos estejam envolvidos: a) lesão vascular mais intensa no seu posicionamento; b) presença continuada de um corpo estranho; c) tensão mecânica crônica na parede vascular; d) reendotelização retardada. Os três últimos aspectos agiriam como estímulo crônico para a proliferação celular. Além disso, trombose mural mais intensa que ocorre após a implantação de *stents* parece servir como um nicho para a subsequente proliferação intimal. O uso de *stents* reduz consideravelmente a incidência de reestenose por permitir que seja obtido um melhor resultado primário (menor lesão residual) e por eliminar o remodelamento geométrico negativo, o que determina maior tolerância à hiperplasia da íntima, reduzindo a possibilidade de que ocorra redução significativa no lúmen coronário.

Conclusão

A angioplastia coronária dilata o segmento estenótico às custas de uma severa agressão à parede vascular, disparando o gatilho dos processos da hiperplasia da íntima e do remodelamento vascular. Os mecanismos que passam a atuar são complexos e multifatoriais. Como evento central na hiperplasia da íntima, ocorre ativação da CML com sua alteração fenotípica, migração para a camada íntima, proliferação e produção de matriz extracelular, contribuindo para a redução do lúmen arterial e limitação do fluxo sanguíneo. O sucesso a longo prazo da angioplastia também está relacionado às condições que regulam o remodelamento geométrico arterial. Os fatores que provavelmente influenciam este processo são o grau e a velocidade de reendotelização, as condições locais de fluxo e as alterações estruturais na parede arterial, especialmente na adventícia. Reestenose ocorre quando a hiperplasia da íntima atinge proporções que determinem a redução clinicamente significativa do lúmen coronário, ou quando o remodelamento vascular é negativo

ou insuficiente para tolerar o espessamento da íntima (fig. 3). O balanço final destes fatores entre diferentes populações de pacientes ainda não é conhecido, podendo ser marcadamente diferente.

O resultado obtido pela angioplastia também é de fundamental importância. A reestenose é minimizada pela maximização do lúmen coronário. Quanto maior o diâmetro luminal obtido por qualquer forma de intervenção coronária, maior a capacidade do vaso de suportar reduções do lúmen impostas pela reação vascular à injúria. O posicionamento de *stents* representa um avanço sobre os demais métodos de angioplastia por permitir que se obtenha um melhor resultado imediato e por prevenir o remodelamento geométrico negativo. O limitado efeito que possui sobre a reestenose é devido ao mais pronunciado espessamento intimal que determina.

Nos últimos anos, os conhecimentos sobre a participação de diversos fatores na reação vascular à injúria tem se expandido consideravelmente, a despeito da grande complexidade e das múltiplas interações envolvidas. Contudo, é possível que outros mecanismos ainda não conhecidos participem desta resposta. Ainda é necessário uma melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos de controle da proliferação celular e do remodelamento geométrico vascular, assim como um melhor entendimento da influência dos estados patológicos sobre a reação vascular à injúria. A elucidação dos mecanismos da reestenose coronária após procedimentos intervencionistas é de fundamental importância para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas efetivas.

Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES e Fundo de Incentivo a Pesquisa do HCPA, pelos financiamentos concedidos.

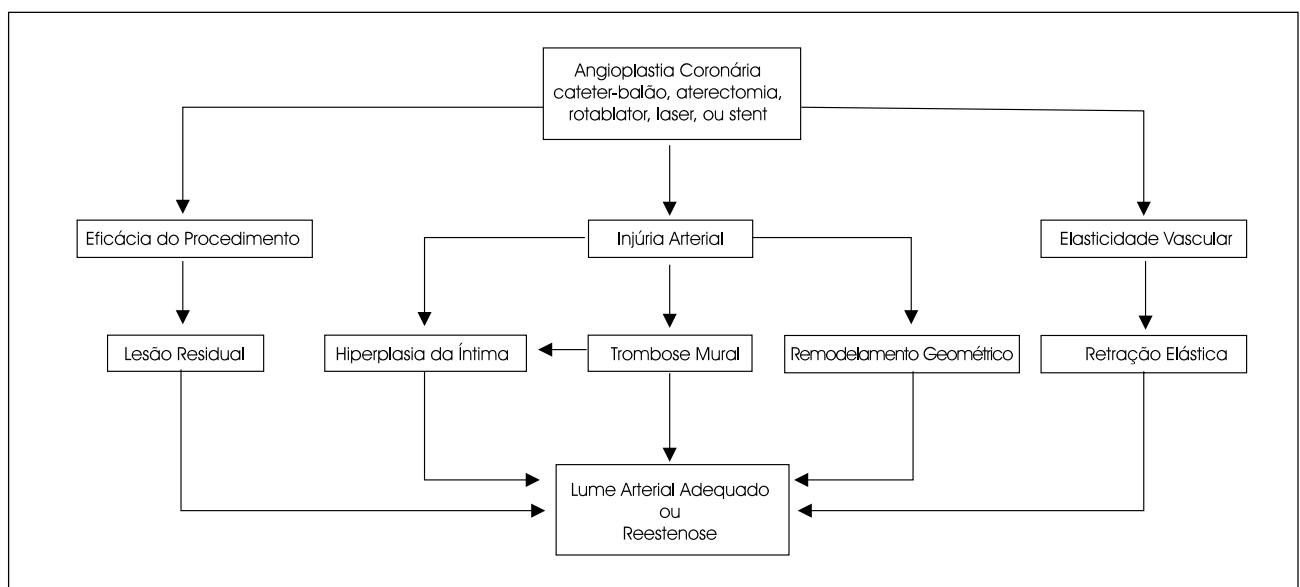


Fig. 3 - Fisiopatogenia da reestenose pós-angioplastia.

Referências

1. Gruntzig AR - Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: PTCA. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-8.
2. 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. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al - A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
4. Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM, Slack JD, Van Tassel JW, Peters T - Morphological observations late (greater than 30 days) after clinically successful coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1991; 83(suppl 2): I28-I41.
5. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H et al - Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 616-23.
6. Beatt KJ, Luijten HE, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, Serruys PW - 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: 315-23.
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: 1465-73.
8. Ohara T, Nanto S, Asada S, Komamura K, Wang DY - Ultrastructural study of proliferating and migrating smooth muscle cells at the site of PTCA as an explanation for restenosis (abstr.). *Circulation* 1988; 78(suppl II): 290.
9. Gravanis MB, Roubin GS - Histopathologic phenomena at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty: The problem of restenosis. *Hum Pathol* 1989; 20: 477-85.
10. Ueda M, Becker AE, Tsukada T, Numano F, Fujimoto T - Fibrocellular tissue response after percutaneous transluminal coronary angioplasty. An immunocytochemical analysis of the cellular composition. *Circulation* 1991; 83: 1327-32.
11. 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: 433-9.
12. 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.
13. Carter AJ, Laird JR, Fard A, Kufs W, Worthman DC, Virmani R - Morphologic characteristics of lesion formation and the time course of smooth muscle cells proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1398-1405.
14. Schwartz SM, Campbell GR, Campbel JH - Replication of smooth muscle cells in vascular disease. *Circ Res* 1986; 58: 427-40.
15. Kocher O, Gabbiani F, Gabbiani G et al - Phenotypic features of smooth muscle cells during the evolution of experimental carotid artery intimal thickening: biochemical and morphologic studies. *Lab Invest* 1991; 65: 459-70.
16. Campbell Gr, Campbell JH, Manderson JA, Horrigan S, Rennick RE - Arterial smooth muscle: a multifunctional mesenchymal cell. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 977-86.
17. 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.
18. Ramsdale DR, Bellamy CM, Grech ED, Aggarwal RK, Myskow MW - Early experience of directional coronary atherectomy: clinical results complications and histopathological findings. *Int J Cardiol* 1994; 43: 127-37.
19. Miller MJ, Kuntz RE, Friedrich SP et al - Frequency and consequences of intimal hyperplasia in specimens retrieved by directional atherectomy of native primary coronary artery stenoses and subsequent restenoses. *Am J Cardiol* 1993; 71: 652-8.
20. Schnitt SJ, Safian RD, Kuntz RE, Schmidt DA, Baim DS - Histologic findings in specimens obtained by percutaneous directional coronary atherectomy. *Hum Pathol* 1992; 23: 415-20.
21. Haudenschild CC - Pathobiology of restenosis after angioplasty. *Am J Med* 1993; 94: 40S-44S.
22. Simons M, Leclerc G, Safian RD, Isner JM, Weir L, Baim DS - Relation between activated smooth-muscle cells in coronary-artery lesions and restenosis after atherectomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 608-13.
23. Wilcox JN, Subramanian RR, Rodriguez JC et al - Initiation of cell proliferation and platelet derived growth factor (PDGF) expression by vascular injury in baboons. *Circulation* 1992; 86(suppl I): I84.
24. Hofling B, Welsch U, Heimerl J, Gonschior P, Bauriedel G - Analysis of atherectomy specimens. *Am J Cardiol* 1993; 72: 96E-107E.
25. MacLeod DC, Strauss BH, de Jong M et al - Proliferation and extracellular matrix synthesis of smooth muscle cells cultured from human coronary atherosclerotic and restenotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 59-65.
26. Pickering JG, Weir L, Jekanowski J, Kearney MA, Isner JM - Proliferative activity in peripheral and coronary atherosclerotic plaque among patients undergoing percutaneous revascularization. *J Clin Invest* 1993; 91: 1469-80.
27. O'Brien ER, Alpers CE, Stewart DK et al - Proliferation in primary and restenotic coronary atherectomy tissue. Implications for antiproliferative therapy. *Circ Res* 1993; 73: 223-31.
28. Speir E, Epstein SE - Inhibition of smooth muscle cell proliferation by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the messenger RNA encoding proliferating cell nuclear antigen. *Circulation* 1992; 86: 538-47.
29. Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ - The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1284-93.
30. Wilcox JN - Molecular biology: insight into the causes and prevention of restenosis after arterial intervention. *Am J Cardiol* 1993; 72: 88E-95E.
31. Strauss BH, Chisholm RJ, Keeley FW, Gotlieb AI, Logan RA, Armstrong PW - Extracellular matrix remodeling after balloon angioplasty in a rabbit model of restenosis. *Circ Res* 1994; 75: 650-8.
32. Garg UC, Hassid A - Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-7.
33. Castellet JJ, Addonizio ML, Rosemberg R, Kasnovsky MJ - Cultured endothelial cells produce a heparin-like inhibitor of smooth muscle cell growth. *J Cell Biol* 1981; 90: 372-7.
34. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S - Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br J Pharmac* 1986; 99: 411-15.
35. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S - Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-8.
36. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR - An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-5.
37. McNamara DB, Bedi B, Aurora H et al - L-arginine inhibits balloon catheter-induced intimal hyperplasia. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 291-6.
38. Ameli S, Kaul S, Castro L, Arora C, Adrian M, Shah PK - Effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty on circulating endothelin levels. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1352-6.
39. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM - Kinetics of cellular proliferation after arterial injury: I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab Invest* 1983; 48: 327-33.
40. Clowes AW, Clowes MM, Reidy MA. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury: III. endothelial and smooth muscle growth in chronically denuded vessels. *Lab Invest* 1986; 54: 295-303.
41. Voisard R, Dartsch PC, Seitzer U et al - In vitro balloon treatment of coronary plaque material of the human: effect of dilation time on proliferation of smooth muscle cells. *Vasa Suppl* 1991; 33: 138-9.
42. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG et al - Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 267-74.
43. Humphrey WR, Simmons CA, Toombs CF, Shebuski RJ - Induction of neointimal hyperplasia by coronary angioplasty balloon overinflation: comparison of feeder pigs to Yucatan minipigs. *Am Heart J* 1994; 127: 20-31.
44. Beatt KJ, Serruys PW, Luijten HE et al - Restenosis after coronary angioplasty: the paradox of increased lumen diameter and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 258-66.
45. Ip JH, Fuster V, Israel D, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH - The role of platelets thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(suppl) 77B-88B.
46. Epstein SE, Speir E, Unger EF, Guzman RJ, Finkel T - The basis of molecular strategies for treating coronary restenosis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1278-88.
47. Shiotani M, Yui Y, Hattori R, Kawai C - Serum from patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty stimulates proliferation of bovine vascular smooth muscle cells under low extracellular calcium condition. *Jpn Circ J* 1991; 55: 634-42.
48. Johansson SR, Nilsson J, Hamsten A, Emanuelsson H - Mitogenic activity in connection with coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993; 14: 904-9.
49. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF et al - Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994; 343: 881-6.

50. Burgess WH, Maciag T - The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. *Ann Rev Biochem* 1989; 58: 575-606.
51. Battler A, Scheinowitz M, Bor A et al - Intracoronary injection of basic fibroblast growth factor enhances angiogenesis in infarcted swine myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 2001-6.
52. Flugelman MY, Virmani R, Correa R et al - Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state. *Circulation* 1993; 88: 2493-500.
53. Correa R, Yu ZX, Flugelman MY et al - Evidence of FGF receptor expression in smooth muscle cell and macrophages of atherosclerotic and restenotic human arteries. *Circulation* 1991; 84(4 suppl II): 1832.
54. Lindner V, Lappi DA, Baird A, Majack RA, Reidy MA - Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesions formation. *Circ Res* 1991; 68: 106-13.
55. Lindner V, Reidy MA - Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against basic fibroblast growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3739-43.
56. Caramori PRA, Eggers EE, Zago AC et al - Inhibition of basic fibroblast growth factor does not reduce intimal hyperplasia after angioplasty in porcine carotid arteries. In: *Restenosis Summit VIII*. Cleveland, USA, 1996: 32.
57. Ross R - The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
58. DiCorleto PE, Bowen Pope D - Cultured endothelial cells produce a platelet-derived growth factor-like protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 1919-23.
59. Libby P, Warner SJC, Salomon RN, Birinyi LK - Production of platelet-derived growth factor-like mitogen by smooth-muscle cells from human atheroma. *N Engl J Med* 1988; 318: 1493-8.
60. Jawien A, Bowen Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW - Platelet derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 1992; 89: 507-11.
61. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R - Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* 1991; 253: 1129-32.
62. Fingerle J, Johnson R, Clowes AW, Majesky MW, Reidy MA - Role of platelets in smooth muscle cell proliferation and migration after vascular injury in rat carotid artery. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8412-6.
63. Chen JK, Hoshi H, McKeenan WL - Transforming factor type beta specifically stimulates synthesis of proteoglycan in human adult arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5287-91.
64. Folkman J, Klagsbrum M - Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-7.
65. Waterfield MD - Epidermal growth factor and related molecules. *Lancet* 1989; I: 1243-6.
66. Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero S, Mansour M, Pepine CJ - Localization of insulin-like growth factor I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogues in human coronary smooth muscle cells. A potential treatment for restenosis? *Circulation* 1994; 89: 1511-7.
67. Taubman MB - Tissue factor regulation in vascular smooth muscle: a summary of studies performed using in vivo and in vitro models. *Am J Cardiol* 1993; 72: 55C-60C.
68. Wilcox JN - Thrombin and other potential mechanisms underlying restenosis. *Circulation* 1991; 84: 432-5.
69. Okazaki H, Majesky MW, Harker LA, Schwartz SM - Regulation of platelet derived growth factor ligand and receptor gene expression by alpha-thrombin in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1992; 71: 1285-93.
70. Shults PJ, Raji L - Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers. *Hypertension* 1990; 15: 176-180.
71. McNamara CA, Sarembock IJ, Gimple LW, Fenton J, Coughlin SR, Owens GK - Thrombin stimulates proliferation of cultured rat aortic smooth muscle cells by a proteolytically activated receptor. *J Clin Invest* 1993; 91: 94-8.
72. Wilcox JN, Ollerenshaw J, Zhong C et al - Localization of thrombin receptor expression in proliferating smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 1992; 86(suppl I): 1150.
73. Schwartz RS, Edwards WD, Huber KC et al - Coronary restenosis: Prospects for solution and new perspectives from a porcine model. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 54-62.
74. Lam JY, Chesebro JH, Steele PM, Dewanjee MK, Badimon L, Fuster V - Deep arterial injury during experimental angioplasty: relation to a positive indium-111-labeled platelet scintigram quantitative platelet deposition and mural thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1380-6.
75. Hatton MW, Moar SL, Riichardsoon M - Deendothelialization in vivo initiates a thrombogenic reaction at the rabbit aorta surface. Correlation of uptake of fibrinogen and antithrombin III with thrombin generation by the exposed subendothelium. *Am J Pathol* 1989; 135: 499-508.
76. Sarembock IJ, Gertz SD, Gimple LW, Owen RM, Powers ER, Roberts WC - Effectiveness of recombinant desulphatohirudin in reducing restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation* 1991; 84: 232-43.
77. More RS, Brack MJ, Gershlick AH - Heparin after angioplasty: an unresolved issue? *Eur Heart J* 1993; 14: 1543-7.
78. Thornton MA, Grüntzig AR, Hollman J et al - Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation* 1984; 96: 721-7.
79. Mehan VK, Meier B, Urban P - Influence on early outcome and restenosis of urokinase before elective coronary angioplasty. *Cardiology Center University Hospital Geneva Switzerland*. *Am J Cardiol* 1993; 72: 106-8.
80. Serruys PW, Herrman JP, Simon R et al - A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Helvetica Investigators*. *N Engl J Med* 1995; 333: 757-63.
81. Schwartz RS, Holder DJ, Holmes DR et al - Neointimal thickening after severe coronary artery injury is limited by short-term administration of a factor Xa inhibitor. *Circulation* 1996; 93: 1542-8.
82. Hansson GK - Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69(suppl): S38-S41.
83. Libby P, Warner SJC, Friedman GB - Interleukin-1: A mitogen for human vascular smooth-muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *J Clin Invest* 1988; 88: 487-98.
84. Libby P, Schwartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK - A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression. *Circulation* 1992; 86(6 suppl): III47-52.
85. Muller DW, Ellis SG, Topol EJ - Colchicine and antineoplastic therapy for the prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(6 suppl B): 126B-31B.
86. Molossi S, Clausell N, Rabinovitch M - Coronary artery endothelial interleukin-1b mediates enhanced fibronectin production related to post-cardiac transplant arteriopathy in piglets. *Circulation* 1993; 88(part 2): 248-56.
87. Clausell N, Rabinovitch M - Upregulation of fibronectin synthesis by interleukin-1b in coronary artery smooth muscle cells in associated with the development of the post-cardiac transplant arteriopathy in piglets. *J Clin Invest* 1993; 92: 1850-8.
88. Clausell N, Molossi S, Sett S, Rabinovitch M - In vivo blockade of tumor necrosis factor-a in cholesterol-fed rabbits after cardiac transplant inhibits acute coronary artery neointimal formation. *Circulation* 1994; 89: 2768-79.
89. Molossi S, Elices M, Arrhenius T, Diaz R, Coulber C, Rabinovitch M - Blockade of very late antigen-4 integrin binding to fibronectin with connecting segment-1 peptide reduces accelerated coronary arteriopathy in rabbit cardiac allografts. *J Clin Invest* 1995; 95: 2601-10.
90. Caramori PRA, Schampaert E, Molossi S et - Effects of CS1 peptide on the vascular response of porcine coronary arteries to balloon angioplasty. In: *Restenosis Summit VIII*. Cleveland, USA, 1996: 09.
91. Warner SJC, Libby P - Human vascular smooth cells: target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989; 142: 100-9.
92. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK - Angiotensin II induces hypertrophy not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1988; 62: 749-56.
93. Powell JS, Closell JP, Müller RKM et al - Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186-8.
94. Powell JS, Muller RKM, Baumgartner HR - Suppression of the vascular response to injury: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 137B-42B.
95. Huber KC, Schwartz RS, Edwards WD et - Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on neointimal proliferation in a porcine coronary injury model. *Am Heart J* 1993; 125: 695-701.
96. MERCATOR Study Group - Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis. *Circulation* 1992; 86: 100-10.
97. Desmet W, Vrolix M, De Scheerder I, Van Lierde J, Willems JL, Piessens J - Angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 385-92.
98. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J - Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 1995; 91: 2703-11.
99. Boni MG, Adam MR, Bullock BC - Complicating factors in evaluating coronary artery atherosclerosis. *Artery* 1981; 09: 21-8.
100. Armstrong ML, Heistad DD, Marcus ML - Structural and hemodynamic responses of peripheral arteries of macaque monkeys to atherogenic diet. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 336-46.
101. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C et al - Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
102. McPherson D, Sima S, Hiratzka L et al - Coronary arterial remodeling studied by high-frequency epicardial echocardiography: an early compensatory mechanism in patients with obstructive coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 79-86.

103. Hermiller J, Tenaglia AN, Kisslo K et al - In vivo validation of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993; 71: 665-8.
104. Ge J, Erbel R, Zamorano J et al - Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: An intravascular ultrasonic study in vivo. *Coronary Artery Dis* 1993; 4: 981-6.
105. 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.
106. Post MJ, Borst C, Kuntz RE - The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2816-21.
107. Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, Ryan TJ, Faxon DP - Differences in compensatory vessel enlargement, not intimal formation, account for restenosis after angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit model. *Circulation* 1994; 89: 2809-15.
108. Lafont A, Guzman LA, Whitlow PL et al - Restenosis after experimental angioplasty. Intimal medial and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 1995; 76: 996-1002.
109. Gertz SD, Gimble LW, Banai S et al - Geometric remodeling is not the principal pathogenic process in restenosis after balloon angioplasty. *Circulation* 1994; 90: 3001-8.
110. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD et al - Arterial remodeling after coronary angioplasty - A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
111. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR et al - Patterns and mechanisms of in-stent restenosis - A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
112. Liu MW, Roubin GS, King III S - Restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1989; 79: 1373-87.
113. Langille BL, Bendeck M, Keeley FW - Adaptations of carotid arteries of young and mature rabbits to reduced carotid blood flow. *Am J Physiol* 1989; 256: H931-H9.
114. Glagov S, Zarins CK, Massawa N, Xu CP, Bassiouny HS, Giddens DP - Mechanical functional role of non-atherosclerotic intimal thickening. *Front Med Biol Eng* 1993; 5: 37-43.
115. Dobrin PB, Litooy FN, Edean ED - Mechanical factors predisposing to intimal hyperplasia and medial thickening in autogenous vein grafts. *Surgery* 1989; 105: 393-400.
116. Langille BL, O'Donnell F - Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 1986; 231: 405-7.
117. Jamal A, Bendeck M, Langille BL - Structural changes and recovery of function after arterial injury. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 307-17.
118. Nunes GL, Sgoutas DS, Redden RA et al - Combinations of vitamins C and E alters the response to coronary balloon injury in the pig. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 156-65.
119. Laurindo FRM, Pedro MA, Luz PL, Augusto O - Active oxygen species as signaling mediators in the vascular system. *Ciência e Cultura: The Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science* 1996; 48: 18-27.
120. Scott NA, Cipolla GD, Ross CE et al - Identification of a potential role for the adventitia in the vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 93: 2178-87.
121. Shi Y, Pieniek M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A - Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation* 1996; 93: 340-8.
122. Mintz SM, Kovak JA, Javier S, Ditrano CJ, Leon MB - Geometric remodeling is the predominant mechanism of late luminal loss after coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 88: I-654.
123. Mintz SM, Pichard AD, Kent KM et al - Endovascular stents reduce restenosis by eliminating geometric arterial remodeling: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 36A.
124. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB - Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 467-74.
125. Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Iwabuchi M, Nobuyoshi M - Serial angiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation: comparison with conventional balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1557-63.
126. Kastrati A, Schomig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G - Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation* 1993; 87: 1498-505.
127. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y et al - Three-year follow-up after implantation of metallic coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 561-6.