

Artigo

PREVENÇÃO DA REESTENOSE PÓS-INTERVENÇÕES CORONÁRIAS PERCUTÂNEAS: OS STENTS RECOBERTOS COM DROGAS SÃO A ÚNICA OPÇÃO TERAPÊUTICA DISPONÍVEL?

Alessandra Teixeira de Oliveira
Guilherme Py de Pinto Gomes
Trajano Alfonso
Gilberto Lahorgue Nunes

Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista
Hospital São Francisco Santa Casa de Porto Alegre

Endereço para Correspondência:

Gilberto L. Nunes
Rua Cel. Camisão, 132, ap. 402
Porto Alegre, RS 90540-050
Fone (51) 3337-5612
e-mail: gilberto.nunes@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Os stents coronários são, atualmente, a modalidade de intervenção coronária percutânea mais utilizada. Isto é devido tanto aos melhores resultados imediatos (menor incidência de complicações imediatas) quanto tardios, obtidos (menor chance de recorrência da lesão tratada) observados com o emprego destas próteses, em relação aos obtidos com a angioplastia com balão. Entretanto, o implante dos stents coronários ainda está associado a taxas de reestenose tardia em torno de 15 a 25%^{1,2}, de forma que a reestenose intra-stent permanece como um problema clínico de grande importância. O mecanismo predominante desta complicação é a proliferação neointimal excessiva³, sendo que a taxa de recorrência da estenose após o tratamento percutâneo da reestenose intra-stent ainda é alta (>30%), independente do tipo de intervenção realizada (implante de novo stent, angioplastia com balão, rotablator).

A redução substancial da incidência de reestenose coronária observada com o emprego dos stents farmacológicos no tratamento das lesões "de novo" (não reestenóticas), com taxas de recorrência tardia <10%^{4,5}, resultou no uso disseminado destes dispositivos nas mais diversas situações clínicas e anatômicas. Apesar de terem reduzido a chance de recorrência para taxas de apenas um dígito, os stents farmacológicos não foram capazes de eliminar por completo o problema da reestenose tardia. Além disso, o elevado custo destes dispositivos e a dificuldade de reembolso por parte dos planos de saúde tornam este tratamento inacessível para a grande maioria de nossos pacientes. Desta forma, o problema da reestenose intra-stent continua não resolvido e devemos continuar procurando meios de obter taxas de reestenose próximas a zero a um custo viável.

Os estudos mais recentes nas áreas química, biológica e farmacológica para a prevenção da reestenose intra-stent têm usado estratégias "antiproliferativas" ou "antiinflamatórias". Neste contexto, diversos tipos de tratamento estão sendo avaliados. Neste artigo procuraremos revisar estas possíveis alternativas ao stent farmacológico, bem como os últimos estudos a este respeito.

RAPAMICINA

A rapamicina (sirolimus) é um macrolídeo imunossupressor natural utilizado para prevenir rejeição aguda em pacientes

transplantados renais. Estudos experimentais demonstraram que a administração deste agente, tanto por via oral quanto parenteral, é também capaz de inibir a proliferação de células musculares lisas em animais submetidos a angioplastia coronária com balão^{6,7}. O efeito antiproliferativo da rapamicina é devido à inibição da divisão celular ao nível da transição G1/S do ciclo celular. A eficácia da rapamicina em reduzir a probabilidade de ocorrência da reestenose em pacientes tratados com implante de stents convencionais foi testada em uma série de pequenos estudos clínicos, a maioria deles realizados na América do Sul (ver Tabela 1). Num estudo chileno, Guarda e cols.⁸ avaliaram 15 pacientes submetidos a implante de stents coronários e tratados com rapamicina oral (dose de ataque de 5 mg seguida por 2 mg/dia por 4 semanas) e não observaram reduções significativas da perda luminal tardia intra-stent nem da taxa de reestenose binária (presença lesão > 50% no local tratado). Rodriguez e colaboradores⁹ administraram rapamicina oral (dose de ataque de 6 mg seguida por 2 mg/dia por 1 mês) a 76 pacientes com lesões *de novo* tratadas com implante de stents convencionais e observaram ocorrência de reestenose em 15% dos vasos abordados e necessidade de nova ravascularização em 18,4% dos pacientes. No estudo ORBIT, 60 pacientes submetidos a implante eletivo de stent convencional foram tratados com dose de ataque de 5 mg de rapamicina seguida por manutenção de 2 ou 5 mg/dia por 30 dias¹⁰. Ao final do seguimento de seis meses, foi observado que tanto a perda luminal tardia (0,6+0,5 mm contra 0,7+0,5 mm), quanto a reestenose binária (7,1% contra 6,9%) foram iguais, tanto no grupo que recebeu 2 mg quanto no grupo tratado com 5 mg.

Num estudo brasileiro, Brito e colaboradores¹¹ avaliaram 12 pacientes tratados com rapamicina oral numa dose de 15 mg administrada na véspera do procedimento e seguida por 5 mg por dia, por um período de 28 dias. Os níveis séricos de rapamicina foram monitorados semanalmente, sendo a dose ajustada a fim de manter a concentração plasmática entre 10-15 ng/ml. Neste estudo piloto, que incluiu tanto pacientes com lesões *de novo* quanto com reestenose intra-stent, a perda luminal tardia, ao final de 8 meses, foi de 0,67+0,45 mm. Este resultado compara-se de modo favorável à perda luminal tardia, observada no braço do stent convencional nos estudos SIRIUS e TAXUS-IV (1 mm e 0,96 mm, respectivamente)^{4,5}. O seguimento clínico realizado ao final de 24 meses evidenciou necessidade de uma nova ravascularização da lesão tratada em 11,1% dos casos.

O papel do tratamento com rapamicina por via oral, visando a

evitar novas recorrências em pacientes que apresentam reestenose intra-stent, foi avaliado em dois estudos. Brara e colaboradores¹² avaliaram 22 pacientes com reestenose intra-stent recorrente (e não responsiva à braquiterapia) e que foram tratados com rapamicina por via oral por 4 semanas. O seguimento médio foi de 9,9 meses. Onze pacientes (50%) descontinuaram o tratamento precocemente por efeitos adversos ou anormalidades laboratoriais. Necessidade de nova revascularização ocorreu em 13 dos 22 pacientes (59,1%), não havendo diferença entre os pacientes que receberam curso completo de sirolimus e os pacientes que terminaram o tratamento de modo precoce. O cateterismo cardíaco foi repetido em 15 pacientes, sendo que reestenose estava presente em 13 (86,7%). O estudo OSIRIS¹³ é um ensaio clínico duplo-cego, controlado com placebo, que incluiu trezentos pacientes randomizados para um dos seguintes tratamentos: placebo, dose usual de rapamicina oral (dose de ataque de 8 mg) e alta dose (dose de ataque de 24 mg). O estudo mostrou redução significativa da reestenose em 6 meses de 42,2% no grupo placebo para 38,6% na dose usual e 22,1% na dose alta ($p=0,005$). Os índices de morte e infarto agudo do miocárdio após 1 ano de acompanhamento não foram diferentes entre os grupos.

Apesar destes resultados promissores, a terapia oral com rapamicina apresenta alguns problemas importantes. Em primeiro lugar, efeitos colaterais associados ao uso sistêmico da droga são frequentes (ver Tabela 1) e, não raro, requerem a suspensão do tratamento. Embora na maioria dos casos estes efeitos adversos (que incluem diarreia, vômitos, reações alérgicas, queda da hemoglobina, leucopenia, alterações do perfil lipídico e da função hepática, infecções) não sejam graves e em geral desapareçam após a descontinuação do tratamento, na série de Brito e colaboradores¹¹ um caso de óbito (possivelmente relacionado ao tratamento) foi relatado. Em segundo lugar, ainda não existe um regime posológico bem estabelecido para o uso da rapamicina por via oral. As doses empregadas e o tempo de tratamento foram muito variáveis nos diversos estudos. Além disto, o fato de ter sido observada uma correspondência direta entre a concentração plasmática da rapamicina e o seu efeito sobre a perda luminal tardia⁹ e a conseqüente constatação de que são necessários níveis séricos acima de 8 a 10 ng/ml, a fim de se obter eficiente inibição do desenvolvimento intimal^{9,11}, torna a monitorização dos níveis plasmáticos da droga praticamente mandatória. Isto traz desvantagens tanto do ponto de vista logístico quanto de custo. Além disto, níveis plasmáticos de rapamicina mais elevados aumentam a chance de ocorrência de efeitos colaterais mais significativos. Por fim, o tratamento por 28 dias com a rapamicina oral está associado a um custo não desprezível no nosso meio (em torno de R\$ 1.000,00), sem incluir despesas com monitorização laboratorial.

ÁCIDO FÓLICO, VITAMINA B6 E VITAMINA B12

Estudos experimentais demonstraram que níveis elevados de homocisteína aumentam a trombogenicidade e proliferação neointimal, estando relacionados com aumento do risco de reestenose após implante de stent coronariano. Como a suplementação com ácido fólico e vitaminas B6 e B12 é uma forma custo-efetiva de tratar a hiperhomocisteinemia, levantou-se a hipótese de que este tratamento pudesse diminuir o risco de reestenose intra-stent. A eficácia desta estratégia, na prevenção de reestenose em pacientes submetidos a implante de stent coronariano, foi avaliada em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, que foi publicado por Lange e colaboradores¹⁴ em 2004. Neste estudo, 636 pacientes com implante bem-sucedido de stent coronariano foram alocados para receber tratamento com folato (*bolus* intravenoso de 1 mg de ácido fólico, 5 mg de vitamina B6 e 1 mg de vitamina B12, seguidos por administração diária de 1,2 mg de ácido fólico, 48 mg de vitamina B6 e 60 µg de vitamina B12) ou placebo. Em um seguimento médio de 210 dias, o índice de reestenose foi maior no grupo folato do que no grupo placebo (34,5% vs. 26,5%, $p=0,05$). Estes resultados levaram os autores a concluir que a terapia com ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 tem efeito adverso no risco de reestenose em pacientes que implantaram stent coronariano, apesar da significativa redução nos níveis plasmáticos de homocisteína observada com este tratamento.

PREDNISONA

A reestenose após implante de stent coronariano é

principalmente causada pela proliferação neointimal ao longo da estrutura do stent. Há marcada ativação de células inflamatórias neste local, o que é provável que desempenhe papel importante no processo de proliferação neointimal e reestenose. Devido ao potente efeito antiinflamatório dos corticoesteróides, foi levantada a hipótese de que o tratamento com a prednisona poderia reduzir a reestenose após implante dos stents. Estudos empregando tratamento com corticosteróides em populações não selecionadas de pacientes submetidos a angioplastia com balão ou implante de stents não demonstraram reduções significativas das taxas de reestenose angiográfica^{15,16}. Versaci e colaboradores¹⁷ publicaram, em 2002, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, no qual foi avaliado o efeito da prednisona oral na ocorrência de reestenose após implante de stent em pacientes com níveis persistentemente elevados de proteína C-reativa após o procedimento. Oitenta e três pacientes foram alocados para receber prednisona ou placebo 72 horas após o procedimento, de acordo com o seguinte protocolo: 1 mg/kg pelos primeiros 10 dias; 0,5 mg/kg do dia 11 ao dia 30; 0,25 mg/kg do dia 31 ao dia 45. O reestudo angiográfico foi realizado 6 meses após o procedimento, ou antes, se ocorressem sintomas sugestivos de reestenose. No seguimento clínico de 12 meses, o desfecho primário do estudo (morte, infarto, necessidade de nova revascularização) ocorreu em 7% dos pacientes do grupo prednisona e em 35% dos pacientes do grupo placebo ($p=0,0016$). O índice de reestenose angiográfica aos 6 meses foi de 7% no grupo tratado e de 33% no grupo controle ($p=0,001$). Os autores concluíram que a terapia imunossupressora com prednisona em pacientes com níveis persistentemente altos de proteína C-reativa após implante de stent (indicando presença de reação inflamatória exacerbada) foi associada com marcada redução de desfechos clínicos, em 12 meses e, no índice de reestenose, em 6 meses.

CILOSTAZOL

O cilostazol é uma droga anti-plaquetária, inibidor da fosfodiesterase III, com ações antitrombóticas e antiproliferativas. Inoue e colaboradores¹⁸ avaliaram 70 pacientes submetidos a implante de stent coronariano e randomizados para receberem ou cilostazol (200 mg) ou ticlopidina (200 mg) no mínimo 3 dias antes da realização do procedimento. As medicações foram mantidas até a realização de nova angiografia coronariana. No seguimento angiográfico, o diâmetro luminal mínimo tendeu a ser maior ($2,48 \pm 0,13$ mm vs. $1,97 \pm 0,15$ mm, $p=0,052$) e a perda luminal tardia (diâmetro luminal mínimo após o stent menos o diâmetro luminal mínimo na angiografia de seguimento) foi menor ($0,74 \pm 0,34$ mm contra $1,12 \pm 0,47$ mm, $p<0,05$) no grupo cilostazol do que no grupo ticlopidina. Como resultado, tanto o índice de reestenose angiográfica (15% contra 31%, $p<0,05$) quanto a taxa de revascularização da lesão-alvo (6% contra 25%, $p<0,05$) foram menores no grupo cilostazol. No estudo CREST¹⁹, 705 pacientes submetidos a implante de stent foram randomizados para tratamento com cilostazol 200 mg/dia ou placebo por seis meses. Ao final do período de seguimento, foram observadas reduções significativas tanto da perda luminal tardia ($0,57+0,60$ mm contra $0,75+0,66$ mm, $p=0,001$) quanto da taxa de reestenose binária (22% contra 34,5%, $p=0,002$). Entretanto, a evolução clínica tardia foi igual nos dois grupos, não havendo, inclusive, diferença significativa entre os grupos em relação à necessidade de nova intervenção no vaso tratado.

TRANILASTO

O tranilasto é uma droga que inibe a liberação e a produção de mediadores químicos e citoquinas pelas células inflamatórias e macrófagos e, além disto, é capaz de bloquear a proliferação e migração das células musculares lisas vasculares, induzidas tanto pelo fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) quanto pelo fator de crescimento de transformação α -1¹⁸. Este agente foi eficaz em reduzir a hiperplasia neointimal em modelos animais de injúria vascular. O estudo PRESTO²⁰ avaliou os efeitos do tranilasto na prevenção da reestenose em pacientes submetidos a intervenções coronárias percutâneas (predominantemente, implante de stents). Neste ensaio clínico randomizado, 11.484 pacientes foram randomizados para receberem 1 dos 5 tratamentos: placebo ou tranilasto, na doses de 300 ou 450 mg duas vezes ao dia por um período de 1 ou 3 meses. O desfecho primário do estudo (morte, infarto ou necessidade de nova revascularização do vaso tratado ao final de 9 meses de seguimento) ocorreu em 15,8% no grupo placebo

e de 15,5% a 16,1% nos grupos tranilasto ($p=NS$). Adicionalmente, não houve benefício do tratamento ativo nas taxas de reestenose angiográfica (30 %, em média, em todos os grupos de tratamento).

AGENTES ANTIOXIDANTES

Evidências experimentais indicam que os radicais livres podem agir como estimuladores da proliferação de células musculares lisas e, desta forma, desempenhar papel importante na gênese da hiperplasia neointimal pós-lesão vascular²¹. O probucol (um potente antioxidante lipossolúvel) mostrou-se eficaz em inibir a proliferação de células musculares lisas pós-injúria vascular em modelos animais²² e de reduzir, de maneira significativa, a ocorrência de reestenose em pacientes submetidos a angioplastia coronária com balão^{23,24}.

Quatro ensaios clínicos recentes avaliaram o papel do probucol na prevenção da reestenose pós-implante dos *stents* coronários. Sekiya e colaboradores²⁵ analisaram 126 pacientes submetidos a implante de *stent* e randomizados para 4 grupos de tratamento: controle, probucol, cilostazol (um inibidor da fosfodiesterase) e a combinação de probucol e cilostazol. Neste estudo não duplo-cego, o tratamento isolado com probucol não reduziu de forma significativa nem a perda luminal tardia nem a ocorrência de reestenose angiográfica (definida como perda de 50% do ganho luminal inicial) ao final de seis meses. Observou-se, no entanto, uma redução significativa da perda luminal tardia no grupo que recebeu cilostazol isoladamente ou tratamento combinado (reduções de 42% e 61%, respectivamente, em relação ao grupo controle). No estudo CART-1 (Canadian Antioxidant Restenosis Trial)²⁶, 305 pacientes foram randomizados, de forma duplo-cega, para tratamento com placebo, probucol ou com o antioxidante lipofílico AGI-1067, administrado em três doses distintas. As medicações foram iniciadas 2 semanas antes da realização da intervenção percutânea e mantidas por um período de quatro semanas. A maioria dos pacientes (81%) foi tratada com *stents* coronários. O tratamento com probucol foi associado a menor taxa de reestenose angiográfica (25,5% contra 37,5%, $p=NS$) e a uma área maior de seção transversal mínima do lúmen ao ultra-som intracoronário ($3,71+2,73$ mm² contra $2,84+1,62$ mm², $p=0,06$) em relação ao placebo. O estudo PASS (ProbucoL And Stent Study)²⁷ envolveu 107 pacientes randomizados, de maneira não-cega e sem controle com placebo, para tratamento controle ou com probucol, na dose de 1g/dia. A terapia medicamentosa foi iniciada duas semanas antes do procedimento. Ao final de seis meses de evolução, não foram observadas diferenças entre os grupos em termos de necessidade de nova revascularização do vaso-alvo induzida por isquemia ou da taxa de reestenose angiográfica. Da Luz e cols.²⁸ realizaram um estudo randomizado e duplo-cego, no qual 132 pacientes submetidos a implante de *stents* coronários foram randomizados para tratamento com probucol ou placebo. Estes autores não observaram diferenças significativas nos desfechos primários (diâmetro luminal mínimo e taxa de reestenose angiográfica ao final de seis meses) entre os grupos. Finalmente, Nunes e cols.²⁹ avaliaram de maneira seriada, com ultra-som intracoronário, 27 pacientes submetidos a implante de *stents* coronários e randomizados para tratamento com probucol ou placebo. Ao final do seguimento de seis meses, não foram observadas diferenças entre os grupos probucol e placebo no que diz respeito ao volume de hiperplasia avaliado pelo ultra-som intracoronário ($42,0$ mm³ contra $44,8$ mm³), à perda luminal tardia ($1,05$ mm contra $1,10$ mm) e à taxa de reestenose binária (19,4% contra 18,5%).

BRAQUITERAPIA

A braquiterapia (ou terapia com radiação intracoronária local) utilizando emissões α e β é um procedimento realizado percutâneamente e que é eficaz em reduzir a ocorrência de nova reestenose em pacientes com reestenose intra-stent recorrente^{30,31}. Apenas um ensaio clínico avaliou a eficácia deste tipo de tratamento na prevenção da reestenose após o tratamento percutânea sem lesões *de novo* (não-reestenóticas). No estudo PREVENT³², 105 pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea bem-sucedida (69% tratados com implante de *stent*) foram randomizados para braquiterapia com radiação α ou controle. Ao final de seis meses, foram observadas reduções significativas com esta terapia na ocorrência de reestenose angiográfica (8% contra 39%, $p=0,0012$) e de novas revascularização do sítio dilatado (6% contra 24%, $p<0,05$). Apesar destes resultados promissores, a braquiterapia não tem sido

utilizada de rotina neste tipo de paciente, devido ao seu custo elevado e à sua logística complexa.

CONCLUSÃO

A prevenção da ocorrência de reestenose após realização da dilatação coronária percutânea ainda permanece um problema não resolvido por completo. O advento dos *stents* coronários foi capaz de reduzir a ocorrência desta complicação por proporcionar maior ampliação da luz arterial em relação à dilatação com balão. Recentemente, a introdução dos *stents* farmacológicos, que combina as virtudes dos *stents* com a terapia local empregando drogas antiproliferativas, representou grande avanço no controle da reestenose coronária. As limitações eminentemente econômicas do emprego destes novos dispositivos, na maioria do pacientes submetidos a revascularização percutânea, renovaram a procura por novas estratégias para combater a recorrência tardia. Algumas destas estratégias (como a braquiterapia e o administração oral de agentes antiproliferativos) mostraram resultados promissores. Entretanto, tanto a radiação intracoronária (pelo seu custo e logística complicada) quanto o tratamento farmacológico sistêmico (pela menor eficácia em relação ao tratamento local e à maior probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais) apresentam, também, limitações importantes ao seu uso disseminado. Desta forma, parece mais provável que a redução adicional das taxas de reestenose esteja na dependência de refinamentos nos *stents* como veículos de terapia local (*stents* sem polímeros, bioabsorvíveis, etc) e do desenvolvimento de novos agente inibidores da proliferação neointimal excessiva e indutores de uma reparação mais saudável da parede arterial frente à injúria vascular.

Tabela 1 – Estudos clínicos com rapamicina oral

Autor	n	Lesão tratada	Dose de ataque	Manutenção	Duração do tratamento	PLT	Reestenose	RLA	Incidência de efeitos colaterais
Guarda	15	<i>De novo</i>	5 mg	2 mg	28 dias	1,4 mm	40%	13,3 %	13,3%
Rodriguez	76	<i>De novo</i>	6 mg	2 mg	28 dias	NR	15%	13,6%	4%
Waksman	60	<i>De novo</i>	5 mg	2 mg	30 dias	0,7 mm	7,1%	14,3%	43%
				5 mg		0,6 mm	6,9%	6,9%	66%
Brito	12	<i>De novo e RIS</i>	15 mg	5 mg	28 dias	0,7 mm	NR	11,1%	8,3%
Brara	22	RIS	6 mg	2 mg	28 dias	NR	86,7%	56%	50%
Hausleiter	300	RIS	8 mg	2 mg	7 dias	0,7 mm	38,6%	24,2%	3%
			24 mg	2 mg		0,5 mm	22,1%	15,2%	4%*

RIS = reestenose intra-stent; PLT = perda luminal tardia; RLA = revascularização da lesão-alvo

* neste grupo, houve reduções significativas da contagem de leucócitos e de plaquetas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary disease. *N Engl J Med.* 1994, 331:489-495.
- 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. *N Engl J Med.* 1994, 331:496-501.
- Hoffman R, Mintz GS, Dussailant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent-restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-1254.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-231.
- Burke, SE, Lubbers NL, Chen YW et al. Neointimal formation after balloon-induced vascular injury in Yucatan minipigs is reduced by oral rapamycin. *J Cardiosvac Pharmacol* 1999;33:829-835.
- Gallo R, Pandurean A, Jayaraman T, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-2170.
- Guarda E, Marchant E, Fajuri A, et al. Oral rapamycin to prevents human coronary stent restenosis: a pilot study. *Am Heart J* 2004;148:341-343.
- Rodriguez AE, Rodriguez-Alemparte MR, Vigo CF, et al. Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stent therapy: results of the Argentina single center study (ORAR trial). *Heart* 2005;91:1433-1437.
- Waksman R, Ajani AE, Pichard AD, et al. Oral rapamycin to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions: the Oral Rapamune to Inhibit Restenosis (ORBIT) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1386-92.
- Brito FS Jr, Rosa WC, Arruda JA, Tedesco H, Pestana JO, Lima VC. Efficacy and safety of oral sirolimus to inhibit in-stent intimal hyperplasia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:19-20.
- Brara PS, Moussavian M, Grise MA, et al. Pilot trial of oral rapamycin for recalcitrant restenosis. *Circulation* 2003;107:1722-1724.
- Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2004;110:790-795.
- Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004;350:2673-2681.
- Pepine CJ, Hirshfeld JW, MacDonald RG, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990;81:1753-1761.
- Lee CW, Chae J, Lim H, et al. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. *Am Heart J* 1999;138:60-63.
- Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1935-1942.
- Inoue T, Uchida T, Sakuma M, et al. Cilostazol inhibits leukocyte integrin mac-1, leading to a potential reduction in restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1408-1414.
- Douglas JS, Holmes DR, Kereiakes DJ, et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826–2832.
- Holmes DR, Savage M, LaBlanche M, et al. Results of prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) Trial. *Circulation* 2002;106:1243-1250.

21. Rao GN, Berk BC: Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression. *Circ Res* 1992 ;70:593-599.
22. Schneider JE, Berk BC, Gravanis MB, Santoian EC, Cipolla GD, Tarazona N, Lassegue B, King SB III. ProbucoI decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury: a possible role for antioxidants in restenosis. *Circulation* 1993;88:628-637.
23. Yokoi H, Dadida H, Kuwabara, et al. Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the ProbucoI Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:855-862.
24. Tardiff JC, Côté G, Lésperance J, et al. ProbucoI and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997;337:365-372.
25. Sekiya M, Funada J, Watanabe K, Miyagawa, Akutsu H. Effects of probucoI and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis. *Am J Cardiol* 1998;82:144-147.
26. Tardiff JC, Grégoire J, Schwartz L, et al. Effects of AGI-1067 on restenosis rates in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stent placement in the Canadian Antioxidant Trial (CART-1). *Circulation* 2001;104:II-544.
27. Miyauchi K, Daida H. ProbucoI does not prevent restenosis after stent implantation: results of ProbucoI and Stent Study (PASS). *Circulation* 2002;106 (suppl II):II-593.
28. Da Luz PL, Martinez E, Sousa JE, et al. Estudo ANIST (Antioxidant in Stents): efeito do probucoI sobre a reestenose após implante de stents coronários. *Arq Bras Cardiol* 2002;79 (supl. III):9.
29. Nunes GL, Abizaid AC, Teodoro MP, et al. Role of the antioxidant probucoI in the prevention of intimal hyperplasia after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2003;92 (suppl I):214L.
30. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions. *Circulation* 2003;107:1744-1749.
31. Gruberg L, Waksman R, Ajani AE, et al. The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1930-1936.
32. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, et al. Inhibition of restenosis with α -emitting radiotherapy: report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-958.