

BRAQUITERAPIA INTRACORONÁRIA

FAUSTO FERES, RODOLFO STAICO, MARINELLA CENTEMERO, J. EDUARDO SOUSA

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para correspondência: Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 — Ibirapuera —
CEP 04012-909 — São Paulo — SP

Dos mecanismos envolvidos na gênese da reestenose após intervenção coronária percutânea, o remodelamento negativo crônico pode ser evitado com o implante de stents. Entretanto, as próteses metálicas exacerbam a proliferação neo-intimal, que persiste como a principal causa da reestenose após seu implante. A braquiterapia intracoronária, quebrando a dupla hélice de DNA no ciclo celular, impede a capacidade das células de se replicar, que acabam necrosando durante seu processo de divisão. Em consequência disso, há redução da proliferação neo-intimal após o implante dos stents. Por outro lado, estudos randomizados comparando radiação e placebo ainda não demonstraram benefício clínico da braquiterapia quando lesões “de novo” (primárias) são tratadas.

O grande benefício da braquiterapia intracoronária manifesta-se nos pacientes com reestenose intra-stent. Estes apresentam, na maioria dos estudos, independentemente do tipo de radiação utilizada (gama ou beta), redução significativa dos índices de recorrência da reestenose. Existem algumas complicações da braquiterapia, tais como o efeito de bordas, que ocorrem em consequência de doses menores nas extremidades dos locais tratados (falha geográfica), invariavelmente lesados pela ação do balão. Esse efeito pode ser evitado, utilizando-se fontes mais longas. A trombose tardia, em decorrência de endotelização retardada, pode ser combatida com a administração prolongada dos antiplaquetários e evitando-se o implante de um novo stent, quando se realiza a braquiterapia. A braquiterapia é uma terapêutica segura e eficaz no tratamento da reestenose intra-stent.

Palavras-chave: braquiterapia, intervenção percutânea, reestenose.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;2:245-58)

RSCESP (72594)-1209

INTRODUÇÃO

Qualquer terapêutica para a reestenose coronária deveria bloquear os dois mecanismos básicos envolvidos no reestreitamento da luz arterial coronária após intervenção percutânea⁽¹⁾. O primeiro, o remodelamento negativo crônico⁽²⁾, pode ser evitado com o implante de stents. O segundo mecanismo envolvido na reestenose é a proliferação neo-intimal, uma complexa reação celular à injúria causada pelos mais diversos instrumentos utilizados para tratar a obstrução arterial coronária (balões, stents e aterótomos).

Apesar de intensa investigação em modelos

animais e em ensaios clínicos, a maioria dos agentes farmacológicos mostra-se ineficaz na prevenção da reestenose após angioplastia ou implante de stents⁽³⁾. A radioterapia intracoronária constitui interessante método não-farmacológico para inibir a hiperplasia neo-intimal, de modo análogo a sua ação no controle das neoplasias de crescimento rápido e dos distúrbios proliferativos benignos, como a formação de quelóides e a exoftalmia da doença de Graves.

Nos últimos cinco anos, a radiação intracoronária com fontes emissoras de radiação gama e de radiação beta, associada à angioplastia e ao implante de stents, tem sido avaliada intensi-

vamente, com resultados encorajadores, constituindo-se no primeiro método não-farmacológico bem-sucedido no controle da proliferação tecidual excessiva após procedimento percutâneo, em grande número de pacientes.

MECANISMO DE AÇÃO

A radioterapia vascular promove a quebra da dupla hélice de DNA de células em processo ativo de divisão celular, ou, indiretamente, por meio da ionização de moléculas de água, gera radicais livres de oxigênio que danificam o DNA. Assim, as células submetidas a radiação perdem a capacidade de se replicar, morrendo durante o processo de divisão celular⁽⁴⁾. Aplicando esse conceito à reestenose coronária após a angioplastia, os miofibroblastos, células pouco diferenciadas das camadas média e adventícia, são recrutados a migrar e a proliferar, produzindo a neo-íntima (hiperplasia neo-intimal) associada ao estreitamento cicatricial do vaso (remodelamento negativo)^(1, 2, 5).

Estudos experimentais e clínicos⁽⁶⁻⁹⁾ têm demonstrado, consistentemente, a eficácia da braquiterapia coronária na inibição da hiperplasia neo-intimal após lesão arterial, que responde pela maior parte dos casos de reestenose intrastent⁽¹⁰⁾. Um efeito benéfico adicional da radiação, quando usada sem implante de stents, é a prevenção do remodelamento negativo após angioplastia transluminal coronária⁽¹¹⁾.

TIPOS DE RADIAÇÃO

Os principais radioisótopos usados em intervenção coronária percutânea são emissores de radiação gama e de radiação beta. A radiação gama ocorre pela emissão de energia eletromagnética (fótons), sem massa ou carga, apresentando, assim, alto poder de penetração tecidual. Por outro lado, a radiação beta ocorre pela emissão de um elétron ou pósitron, com pequena quantidade de massa e com carga elétrica negativa ou positiva, apresentando alto grau de interação com a matéria, atravessando apenas alguns milímetros de tecido⁽¹²⁾.

Há ainda controvérsia quanto ao tipo de radiação a ser usado na prática clínica⁽¹⁰⁾. O fato de a radiação beta poder ser facilmente contida e ter pequena penetração é uma vantagem em termos de segurança, com exposição à radiação potencialmente reduzida tanto para pacien-

tes quanto para a equipe médica, consistindo, ao mesmo tempo, em uma potencial desvantagem em termos de eficácia. O conhecimento atual mostrou ser necessário a existência de níveis adequados de energia na adventícia do vaso tratado. Pelo rápido declínio da energia da radiação beta, é praticamente impossível atingir os patamares preconizados sem expor a camada íntima do vaso a valores muito elevados de radiação. Adicionalmente, as hastes metálicas dos stents dificultam a penetração da energia beta, requerendo ajuste de dose quando o tratamento é ministrado após o implante de stents. A principal desvantagem da radiação gama é a dificuldade de proteção, resultando em maior exposição dos pacientes e da equipe médica à radiação. As vantagens e desvantagens da radiação beta e da radiação gama são sumarizadas na Tabela 1.

Os principais radioisótopos usados na prática clínica incluem irídio (¹⁹²Ir), estrôncio/ítrio (⁹⁰Sr/⁹⁰Y), fósforo (³²P), ítrio (⁹⁰Y), rênio (¹⁸⁸Re), xenônio (¹³³Xe) e tungstênio (¹⁸⁸W), sendo o irídio o único emissor de radiação gama entre os citados, e o mais comumente usado. Dentre os radioisótopos emissores de radiação beta, os mais utilizados, no momento, são o ⁹⁰Sr/Y e o ³²P⁽¹³⁾.

SISTEMAS DE BRAQUITERAPIA CORONÁRIA

A radiação ionizante pode ser aplicada à lesão-alvo por meio de stents radioativos e por meio de sistemas baseados em cateteres.

A racionalidade para o uso de stents radioativos baseia-se no benefício duplo que essa terapêutica potencialmente pode trazer: o ganho luminal agudo conseguido com o implante da prótese e a manutenção do resultado ao longo do tempo com o uso da radioterapia, inibindo a hiperplasia neointimal nos meses subsequentes ao implante⁽¹⁴⁾. Estudos experimentais e em humanos têm demonstrado a segurança e a factibilidade desse método. Entretanto, em estudos clínicos maiores^(12, 15, 16), enquanto o diâmetro luminal mínimo dentro do stent se manteve, constatou-se uma taxa de reestenose inaceitavelmente alta (43% a 62%) nas bordas do stent, com aspecto conhecido como "candy wrapper" ("papel de bala"). Isso presumivelmente ocorreu pela denominada perda geográfica ("geographic miss"), causada pela irradiação em baixas doses nas bordas do stent, locais que, em decorrência do traumatismo dos balões utilizados no

Tabela 1. Comparação entre a radiação beta e a radiação gama.

Parâmetro	Beta	Gama
Meia-vida	↑	↑↑↑↑
Penetração tecidual	↓	↑↑↑↑
Necessidade de centralizar a fonte	Sim	Não
Necessidade de proteção*	↑	↑↑↑↑
Tempo de exposição (min)	3-5	15-30

* Tanto para a equipe médica como para os pacientes.

próprio implante da prótese, se tornam sujeitos à hiperplasia neointimal e à reestenose. Modificações do desenho do stent e da técnica de implante podem superar esse problema, assim como a utilização de fontes radioativas mais extensas.

Resultados mais promissores têm sido obtidos com sistemas de radiação baseados em cateteres, com aplicação da radiação após a angioplastia coronária, com ou sem implante de stents. Os principais sistemas utilizados no momento são os sumarizados na Tabela 2.

Utilizam para a aplicação da radiação fios-guia radioativos, sementes radioativas cilíndricas, cateteres-balão insuflados com líquidos ou gases radioativos e os balões de superfície radioativa. A maioria dos dispositivos usa o mecanismo de carregamento posterior ("afterloading"), em que os cateteres são posicionados na região a ser irradiada e, posteriormente, carregados com a fonte radioativa, armazenada em recipientes blindados. Podem ser mecânicos, hidráulicos ou computadorizados, permitindo a aplicação da radiação durante alguns minutos, sendo retirados ao final da intervenção. Alguns possibilitam, ainda, a centralização da fonte radioativa no lúmen vascular, promovendo maior homogeneidade nas doses aplicadas à adventícia do vaso. Isso pode ser especialmente importante em vasos de grande calibre (> de 3,5 mm de diâmetro) ou para fontes emissoras de radiação beta de baixa energia, como o ^{32}P ⁽¹⁷⁾. Em nosso Serviço, utilizamos o sistema Beta-Cath® da Novoste Corporation, esquematizado na Figura 1.

RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

Lesões "de novo"

Em decorrência da efetividade da radioterapia no tratamento da reestenose intra-stent, tem

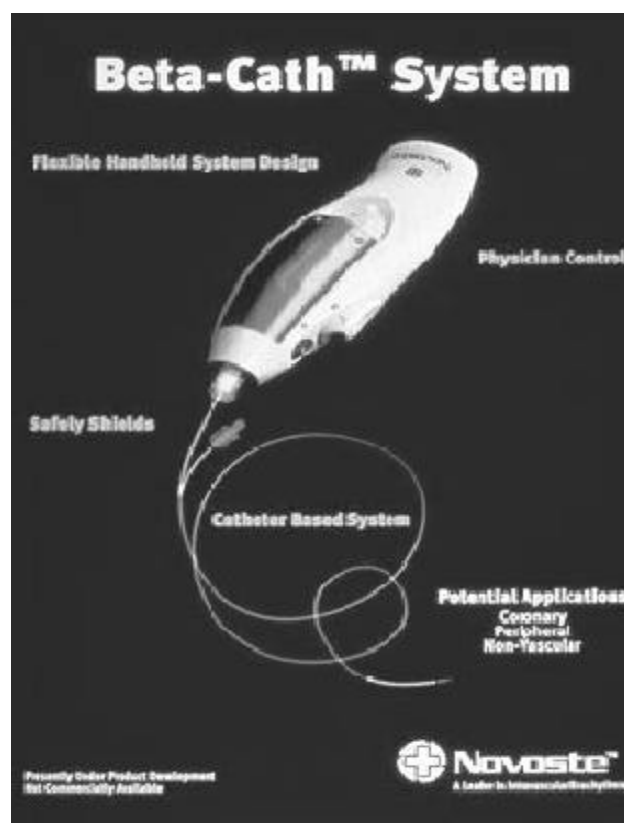


Figura 1. Sistema Beta-Cath® da Novoste.

havido interesse crescente no uso dessa modalidade terapêutica no tratamento de lesões "de novo"^(18, 19). Resultados encorajadores foram publicados recentemente em estudo de Verin e colaboradores⁽¹⁷⁾, no qual 181 pacientes com lesões "de novo" foram randomizados, após angioplastia transluminal coronária bem-sucedida, a receber 9 Gy, 12 Gy, 15 Gy e 18 Gy de radiação, aplicada por fonte centralizada de ^{90}Y (beta).

Tabela 2. Comparação dos sistemas de radioterapia vascular⁽¹⁴⁾.

Sistema	Isótopos	Fontes	Método	Centralizador
Cordis CheckMate IRT®	¹⁹² Ir (gama)	Arranjo de sementes radioativas em fita de náilon com 19-80 mm de comprimento.	"Afterloader" com avanço manual da fonte.	Não.
US Surgical Angiorad System	¹⁹² Ir (gama)	Fio-guia de nitinol (0,014") com extremidade radioativa de 30 mm.	"Afterloader" com avanço manual da fonte.	Não.
Guidant Galileo® System	³² P (beta)	Fio-guia de nitinol (0,018") com extremidade radioativa de 27 mm.	"Afterloader" computadorizado.	Balão de perfusão em espiral.
Boston Scientific Intravascular Radiation System	⁹⁰ Y (beta)	Fio-guia (0,014") com extremidade radioativa de 29 mm.	"Afterloader" computadorizado.	Balão segmentado sem perfusão distal.
Novoste Beta-Cath System	⁹⁰ Sr/Y (beta)	Arranjo de sementes radioativas com 30-40 mm.	Sistema portátil com "afterloader" hidráulico.	Não.
RDX® Radiation Delivery System	³² P (beta)	Membrana com a fonte integrada no material do balão.	Cateter-balão posicionado manualmente.	Cateter-balão com superfície radioativa.
Solution applied β-emitting Radioisotope System	¹²² Re (beta)	Solução com isótopo radioativo utilizada para insuflar o cateter-balão.	Cateter-balão insuflado manualmente.	Balão com líquido radioativo.

No subgrupo de 130 pacientes tratados com angioplastia transluminal coronária sem implante de stents, o seguimento angiográfico aos 6 meses revelou taxas de reestenose de 28%, 17%, 16% e 4%, respectivamente ($p = 0,02$ para a comparação entre os grupos que receberam 9 Gy e 18 Gy), ainda que no subgrupo de pacientes que necessitou implante de stents as taxas de reestenose angiográfica tenham sido excessivamente altas (30%, 33%, 15% e 38%, respectivamente).

No entanto, o "Beta-Cath System Trial"⁽²⁰⁾, único estudo randomizado comparando angioplastia transluminal coronária com radioterapia ou placebo no tratamento de lesões "de novo", trouxe resultados desapontadores: foram randomizados 1.455 pacientes com lesões "de novo" ou reestenose sem stent para receber radiação

intracoronária com ⁹⁰Sr (beta) ou placebo após angioplastia transluminal coronária, com ou sem emprego de stents. As taxas de reestenose clínica e angiográfica aos 8 meses são apresentadas nas Tabelas 3 e 4.

Ainda que os pacientes tratados com radiação beta tenham apresentado taxa de reestenose angiográfica significativamente menor daquela do grupo placebo, isso não foi traduzido clinicamente em redução significativa da necessidade de revascularização da lesão e do vaso tratados. Os autores desse estudo argumentam que o mesmo foi realizado com técnicas de implante de stents e de aplicação da radiação subótimos e que talvez um estudo com desenho mais aperfeiçoado traria melhores resultados. No entanto, até o presente momento, não existem estudos clínicos que dêem suporte para o uso ro-

Tabela 3. Reestenose angiográfica aos 8 meses após angioplastia transluminal coronária e radiação beta ou placebo em lesões “de novo” no “Beta-Cath Trial”.

Desfecho angiográfico	Placebo (%)	Radiação (%)	Efeito com radiação (%)	p
Reestenose da lesão-alvo	34,3	21,4	↓ 38	0,003
Reestenose do vaso-alvo	36,0	31,0	↓ 14	0,027

Tabela 4. Reestenose clínica aos 8 meses após angioplastia transluminal coronária e radiação beta ou placebo, com ou sem implante de stents, em lesões “de novo” no “Beta-Cath Trial”.

Desfecho clínico	Placebo (%)	Radiação (%)	Efeito com radiação (%)	p
Revascularização da lesão-alvo	15,4	13,7	↓ 12,8	0,37
Revascularização do vaso-alvo	17,4	15,6	↓ 10,0	0,41

tineiro da braquiterapia coronária no tratamento de lesões “de novo”.

Reestenose intra-stent

A braquiterapia consiste, no momento, no único método eficaz no controle da reestenose intra-stent após intervenção percutânea. Em novembro de 2000, o “Food and Drug Administration” (FDA), nos Estados Unidos, aprovou dois sistemas de liberação de radiação gama e beta para o tratamento da reestenose intra-stent, baseando-se em dados de estudos clínicos que dão suporte em relação à segurança e à efetividade do método no tratamento dessa entidade clínica, o que será explicitado nos próximos tópicos.

Estudos com radiação gama

O primeiro estudo randomizado com braquiterapia coronária, o SCRIPPS,^(9,21) foi realizado em 1995. Foram randomizados 55 pacientes com lesões reestenóticas (stent prévio em 62% dos casos) em artérias nativas ou enxertos de safena para receber ¹⁹²Ir (800-3.000 cGy) ou placebo após angioplastia transluminal coronária. As taxas de reestenose tanto angiográfica como clínica (revascularização da lesão-alvo) aos 6 meses e 3 anos de seguimento são representadas nas Figuras 2 e 3.

Observou-se redução significativa (69%) das taxas de reestenose angiográfica aos 6 meses nos pacientes que receberam radia-

ção gama em relação aos que não receberam, que se manteve significativa aos 3 anos, embora em menor grau (48%). Isso foi traduzido, clinicamente, em redução da necessidade de revascularização da lesão-alvo no grupo que recebeu braquiterapia (74% aos 6 meses e 68% aos 3 anos).

Outro estudo realizado em centro único foi o “Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial” (WRIST)⁽²²⁾, em que 130 pacientes com reestenose intra-stent foram randomizados a receber 15 Gy de ¹⁹²Ir (2,0 mm a 2,4 mm da fonte) ou placebo após angioplastia transluminal coronária. Os resultados, ilustrados na Figura 4, também demonstram redução significativa tanto da taxa de reestenose angiográfica aos 6 meses como da incidência de eventos cardíacos maiores, infarto do miocárdio, óbito ou revascularização do miocárdio, aos 12 meses de seguimento.

O primeiro estudo multicêntrico a demonstrar os benefícios da radiação gama no tratamento da reestenose intra-stent foi o GAMMA-I⁽²³⁾, em que 252 pacientes com reestenose intra-stent foram randomizados para radiação com ¹⁹²Ir (8 Gy a 30 Gy) ou placebo após angioplastia transluminal coronária. À semelhança do observado nos estudos anteriores, houve redução da taxa de reestenose à angiografia aos 6 meses e de eventos cardíacos maiores aos 9 meses de seguimento, como pode ser avaliado na Figura 5.

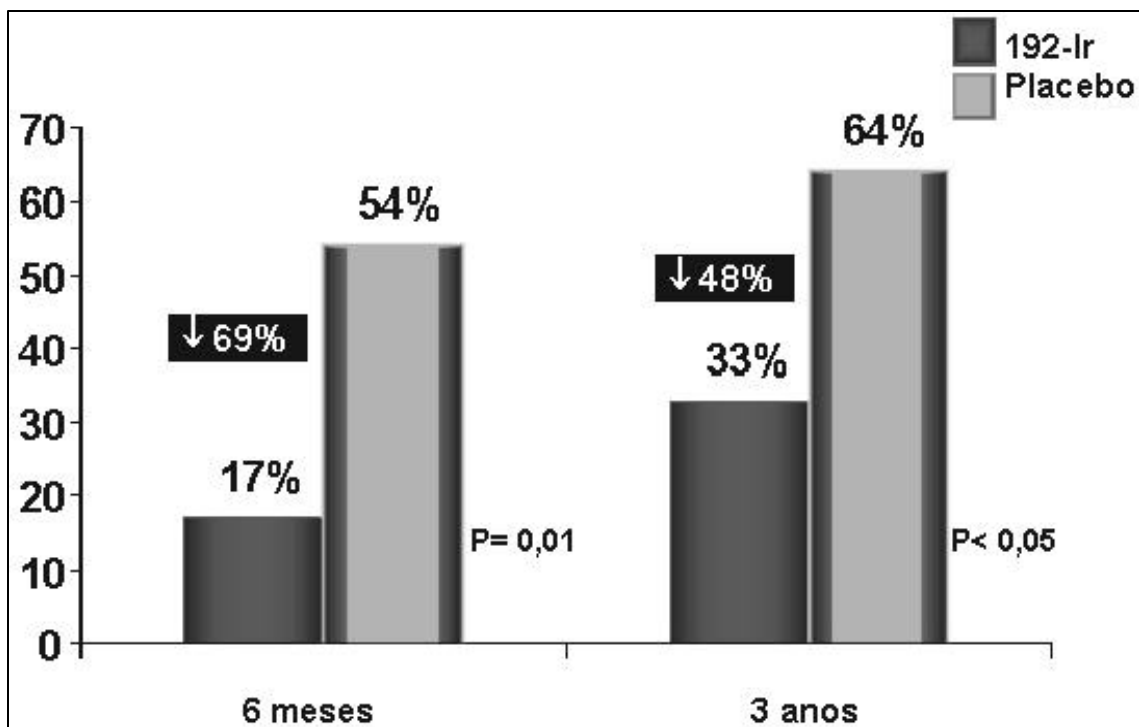


Figura 2. Reestenose angiográfica aos 6 meses e 3 anos em pacientes tratados com radiação gama ou placebo no estudo SCRIPPS.

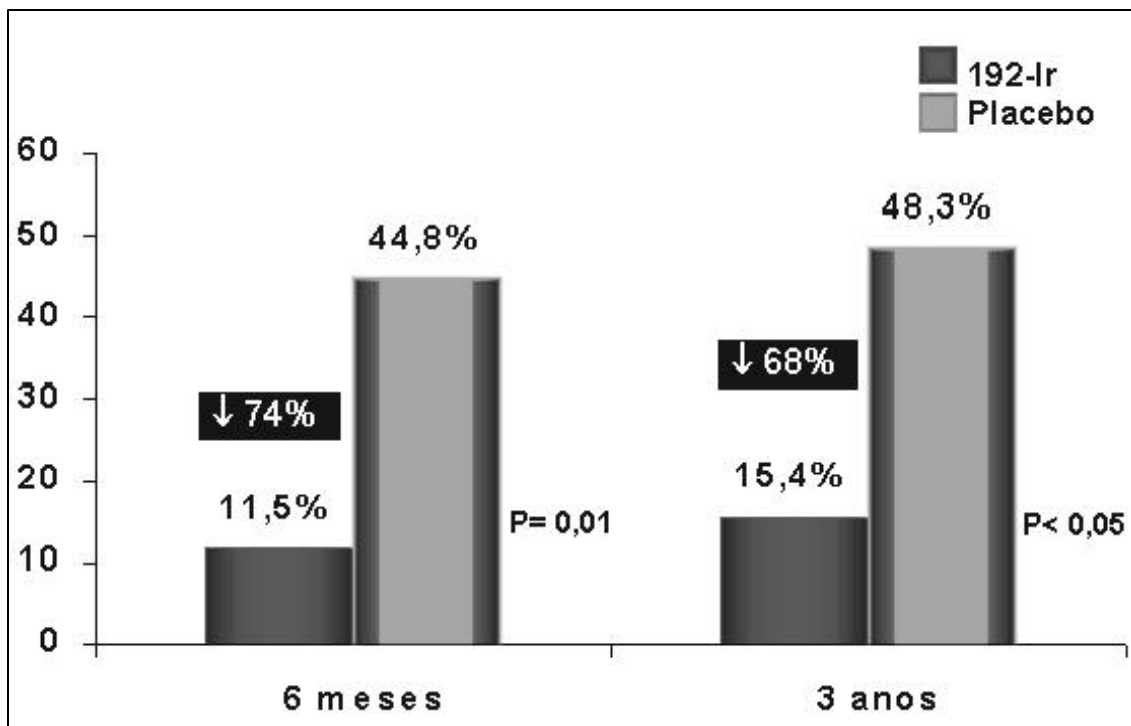


Figura 3. Reestenose clínica aos 6 meses e 3 anos em pacientes tratados com radiação gama ou placebo no estudo SCRIPPS.

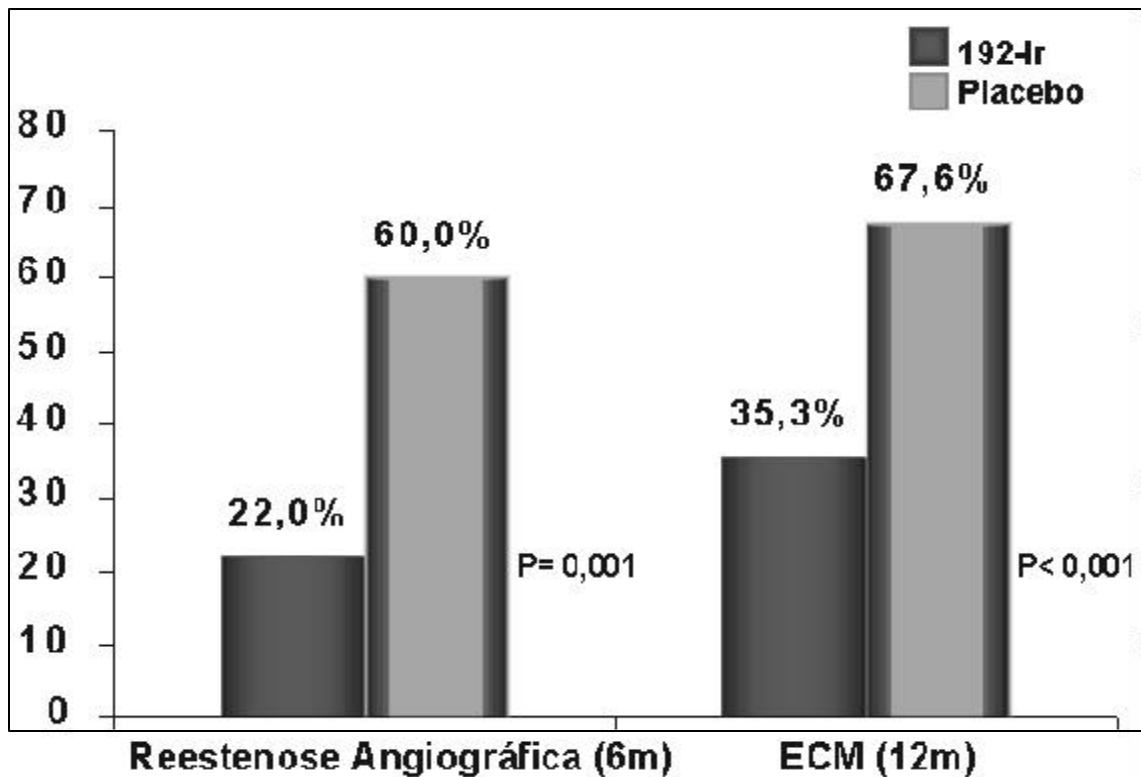


Figura 4. Reestenose angiográfica aos 6 meses e eventos cardíacos maiores (ECM) aos 12 meses em pacientes tratados com radiação gama ou placebo no estudo WRIST.

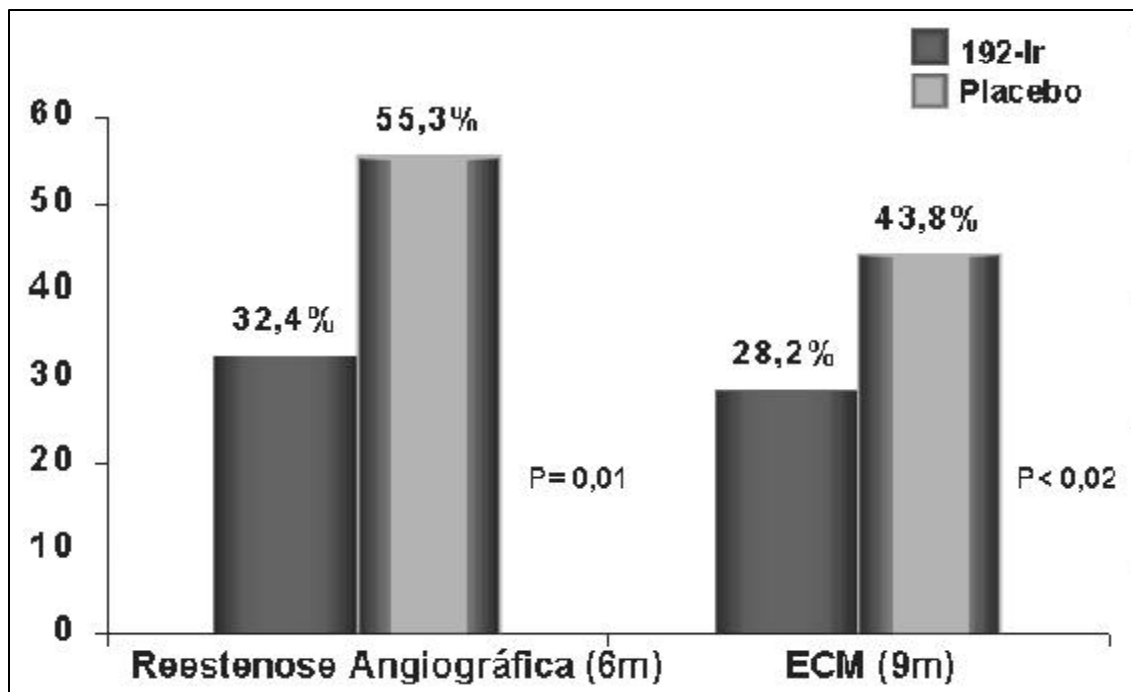


Figura 5. Reestenose angiográfica aos 6 meses e eventos cardíacos maiores (ECM) aos 9 meses em pacientes tratados com radiação gama ou placebo no estudo GAMMA-I.

Estudos com radiação beta

O uso da radiação beta no tratamento da reestenose intra-stent consiste em uma modalidade de tratamento promissora e atraente, tendo em vista os resultados de estudos clínicos realizados até o momento e a menor exposição do paciente e da equipe médica a esse tipo de radiação.

A radiação beta pareceu ser tão efetiva quanto a radiação gama no tratamento da reestenose intra-stent, como se pode atestar no seguimento de 6 meses do estudo BETA WRIST⁽²⁴⁾. Nesse registro, 50 pacientes com reestenose intra-stent em artéria nativa foram designados para radiação beta (⁹⁰Y, em dose de 20,6 Gy a 1 mm do centro do vaso) após angioplastia transluminal coronária e comparados com o grupo controle (n = 50) do estudo WRIST. Observou-se redução significativa da taxa de reestenose binária e do desfecho clínico combinado (morte, infarto e revascularização da lesão-alvo) aos 6 meses de seguimento, como demonstrado na

Figura 6.

Esse benefício foi confirmado no "STents And Radiation Therapy" (START)⁽²⁵⁾, estudo multicêntrico, envolvendo grande número de pacientes (n = 476) com reestenose intra-stent em artéria nativa, randomizados para terapia com ⁹⁰Sr (16 Gy-20 Gy a 2 mm da fonte) ou placebo após angioplastia transluminal coronária. Os desfechos clínicos e angiográficos, acessados aos 12 meses de seguimento, são demonstrados na Figura 7, ratificando a eficácia dessa terapêutica no tratamento da reestenose intra-stent.

EXPERIÊNCIA COM BRAQUITERAPIA NO INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Até o presente momento, 35 pacientes com doença coronária foram submetidos a tratamento com braquiterapia no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Foi empregado o tipo de radiação beta, pelas vantagens logísticas des-

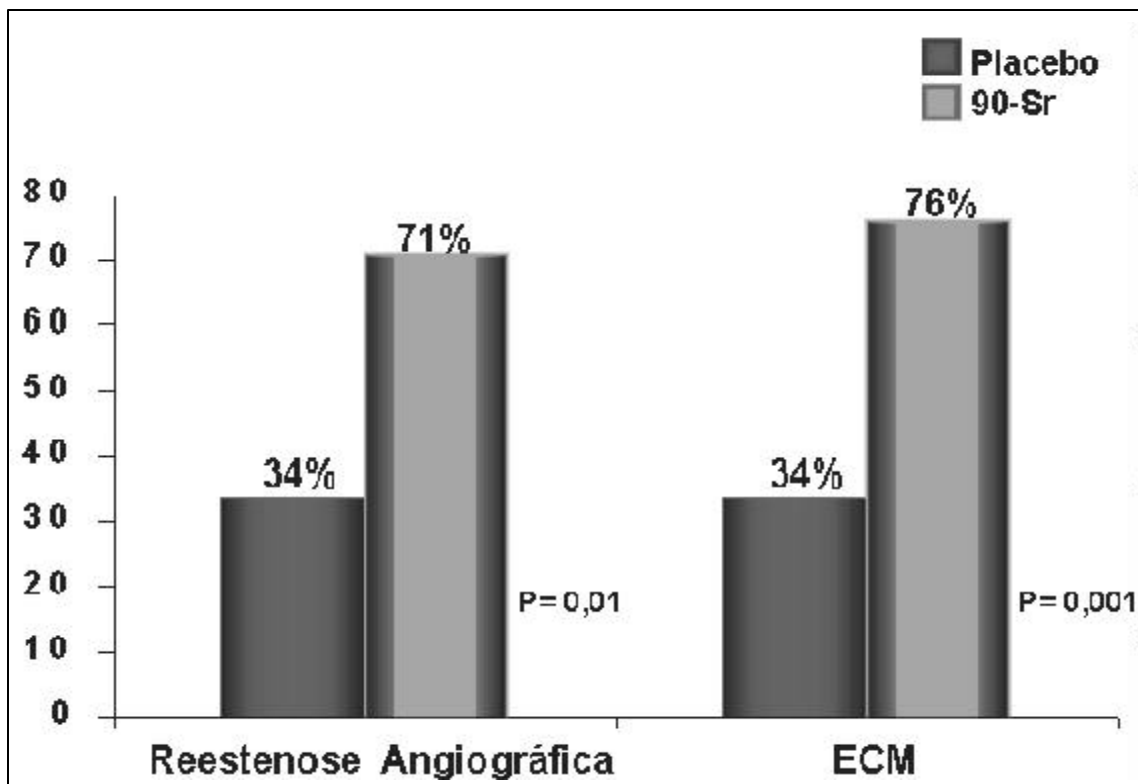


Figura 6. Reestenose angiográfica e eventos cardíacos maiores (ECM) aos 6 meses em pacientes tratados com radiação beta ou placebo no estudo BETA WRIST. (Os pacientes do grupo placebo são os 50 pacientes do grupo controle do estudo WRIST.)

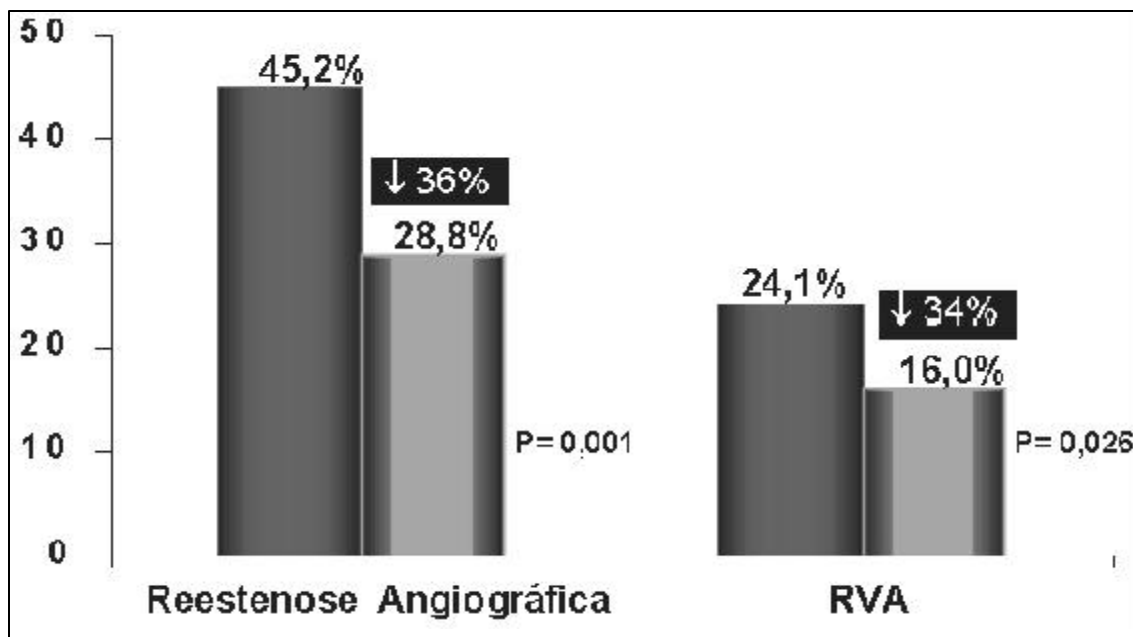


Figura 7. Reestenose angiográfica e revascularização (RVA) do vaso tratado aos 12 meses de seguimento no estudo START.

critas anteriormente, e os sistemas utilizados foram o Galileo®, da Guidant, computadorizado, e como radioisótopo o fósforo⁽²⁶⁾, como parte do estudo PREVENT^(18,26), em que foram incluídos 11 pacientes (8 com lesões “de novo” e 3 com reestenose intra-stent). A necessidade de nova revascularização do vaso tratado no seguimento médio de 19 meses ocorreu em apenas 2 pacientes (18%), 1 no grupo de lesões “de novo” e o outro no grupo de reestenose intra-stent. Todos os pacientes foram submetidos a nova angiografia aos 6 meses e a reestenose angiográfica foi de 18%.

O sistema Beta-Cath® da Novoste (mecânico, utilizando o estrôncio-90 como radioisótopo) permitiu o tratamento de 24 pacientes, 22 com reestenose intra-stent e 2 com lesões “de novo”. No seguimento tardio médio de 128 ± 42 dias, nova revascularização do vaso tratado foi necessária em apenas 1 paciente (4,5%) do grupo da reestenose intra-stent.

É importante salientar que todos os pacientes permanecem sob uso de ácido acetilsalicílico e ticlopidina/clopidogrel por um período mínimo de 6 meses após o procedimento. Essa medida terapêutica talvez explique a não-ocorrência de trombose tardia dos vasos tratados⁽²⁷⁾. A Figura 8 mostra os resultados imediato e tar-

dio de um dos pacientes tratados em nosso laboratório de cateterismo cardíaco.

PROBLEMAS DECORRENTES DO USO DA RADIAÇÃO INTRACORONÁRIA

A despeito dos resultados promissores e do fato de ser um método terapêutico relativamente recente, o uso da radiação intracoronária tem sido associado a alguns problemas, os quais têm sido alvo de preocupação da Cardiologia intervencionista, na medida em que diminuem o benefício da radiação no tratamento de pacientes com doença coronária. Dentre os problemas, destacam-se a reestenose das bordas (“edge effect”), a trombose tardia e a perda tardia do resultado (“late catch-up”).

Reestenose das bordas

Consiste em uma importante alteração estrutural demonstrada durante o seguimento de pacientes que receberam stents radioativos ou radiação cateter-mediada. Ocorre pela aplicação de baixas doses de radiação nas bordas do segmento irradiado, locais frequentemente submetidos a trauma vascular por balões e/ou stents. Essa cobertura inadequada do segmento arterial lesado pela irradiação (“geographic

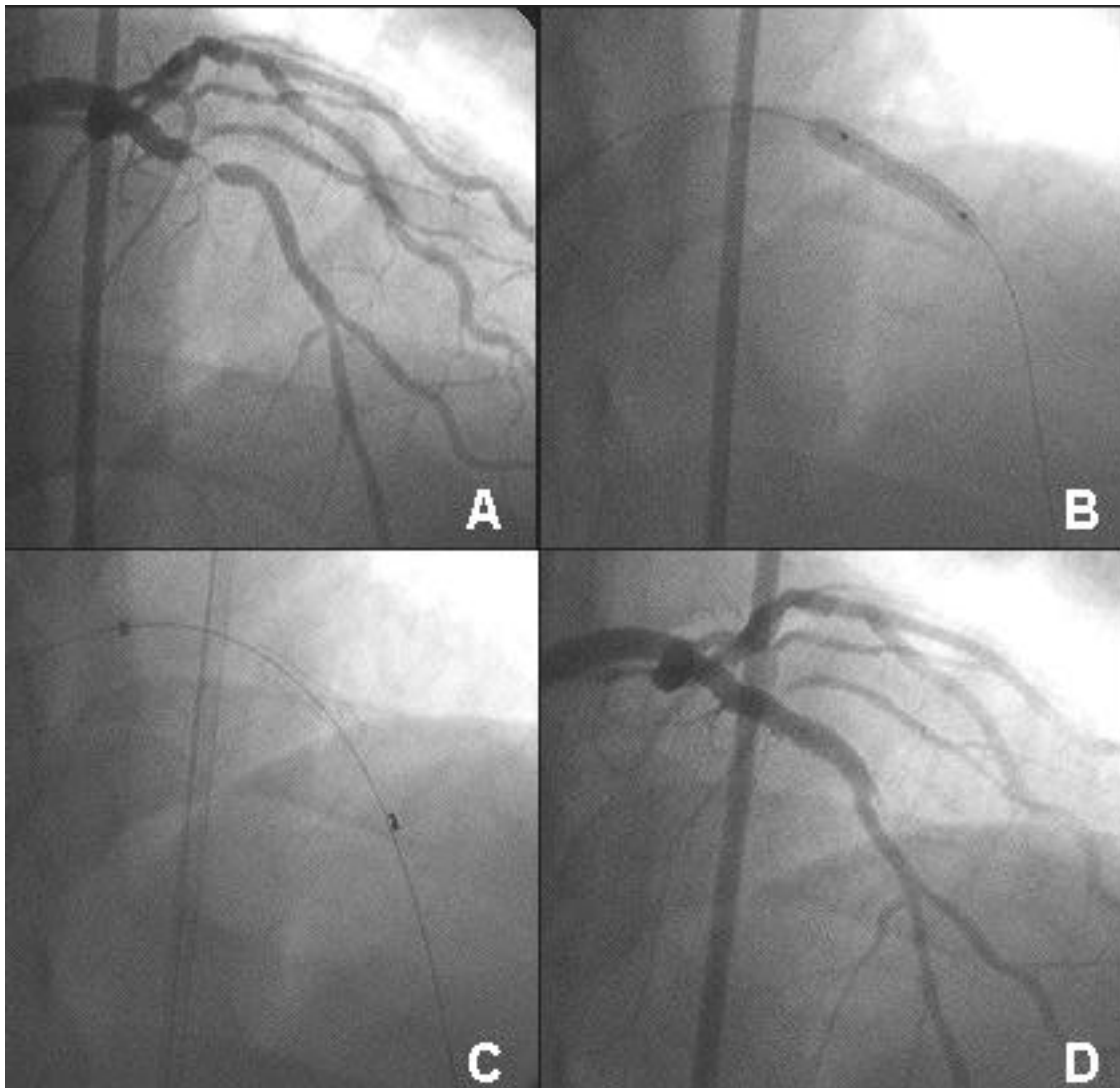


Figura 8. A) Reestenose intra-stent no terço médio da artéria descendente anterior. B) Balão insuflado para desobstruir o vaso. C) Cateter de braquiterapia (40 mm) posicionado para o tratamento. D) Resultado mantido 6 meses após o tratamento, com mínima lesão residual.

miss”) provoca aumento da hiperplasia neo-intimal, com ausência de remodelação positiva (ou até mesmo retração vascular) nas bordas do segmento coronário irradiado⁽²⁸⁾, com redução do diâmetro luminal e da reestenose.

É responsável pela maior parte das reestenoses de vasos tratados com braquiterapia (33% a 75%), tendo sido relatada em 8% a 18% dos casos irradiados contra 4% em grupos controles, ocorrendo tanto com a radiação gama como com a beta⁽¹⁴⁾. Implica aumento da taxa de revascularização dos vasos tratados com a bra-

quiterapia, reduzindo o benefício dessa modalidade terapêutica. Assim, no estudo WRIST⁽²²⁾, a revascularização da lesão-alvo aos 6 meses foi de 13,8% no grupo irradiado, mas a revascularização do vaso-alvo foi necessária em outros 12,3%, enquanto no grupo placebo as duas formas de tratamento diferiram em apenas 4,5% (revascularização da lesão-alvo e revascularização do vaso-alvo de 63,1% e 67,6%, respectivamente), sugerindo excesso de reestenose das bordas no grupo que recebeu radiação. Similarmente, no GAMMA-1⁽²⁹⁾, as taxas de revascula-

rização da lesão-alvo e de revascularização do vaso-alvo foram, respectivamente, de 24,4% e 31,3% nos pacientes randomizados para radiação e de 42,1% e 46,3% no grupo placebo.

A reestenose das bordas é ainda mais aparente com os stents radioativos, como pode ser exemplificado pelos resultados do "Milan Dose-Response Study". A reestenose nas bordas proximal e distal do stent ocorreu em 43% a 62% dos casos, e, pelo fato de a hiperplasia intimal intra-stent ter sido marcadamente reduzida, resultou em um aspecto denominado pelos autores de "papel de bala" ("candy wrapper"), presumivelmente pelos extremos do balão que libera o stent estarem situados em regiões com atividade de radiação diminuída⁽³⁰⁾.

Estratégias atuais para limitar o aparecimento da reestenose das bordas são a minimização do trauma vascular e a irradiação adequada de todo o segmento traumatizado pelo balão, com o uso de fontes radioativas mais extensas.

Trombose tardia

A oclusão trombótica após angioplastia transluminal coronária geralmente ocorre nas primeiras 24 horas após a intervenção percutânea. Os

stents são mais freqüentemente associados à trombose subaguda, que, por definição, ocorre nos 30 primeiros dias após o implante da prótese e que pode ser bem controlada com terapia antiplaquetária por pelo menos 15 dias⁽³¹⁾. A trombose tardia é um fenômeno relacionado à braquiterapia vascular e sua incidência varia de 6% a 15%^(14, 17, 18, 21, 24), ocorrendo cerca de 30 a 90 dias após o procedimento, tendo sido mais freqüentemente observada nos casos em que foi necessário implante de novos stents no momento da aplicação da radioterapia. A Figura 9 mostra a incidência de trombose tardia em pacientes de 3 estudos (SCRIPPS, WRIST e GAMMA), de acordo com o implante ou não de novos stents⁽³²⁾.

Em relação às características clínicas da trombose tardia, uma meta-análise publicada por Waksman e colaboradores⁽³³⁾, envolvendo 473 pacientes de vários estudos, demonstra que dos 28 pacientes que apresentaram essa complicação, 93% tiveram como principal manifestação síndromes coronárias agudas, enquanto a minoria dos pacientes permaneceu assintomática (7%). Ocorreu, em média, 5,5 meses após o procedimento, com a maioria dos casos entre 2 e 7

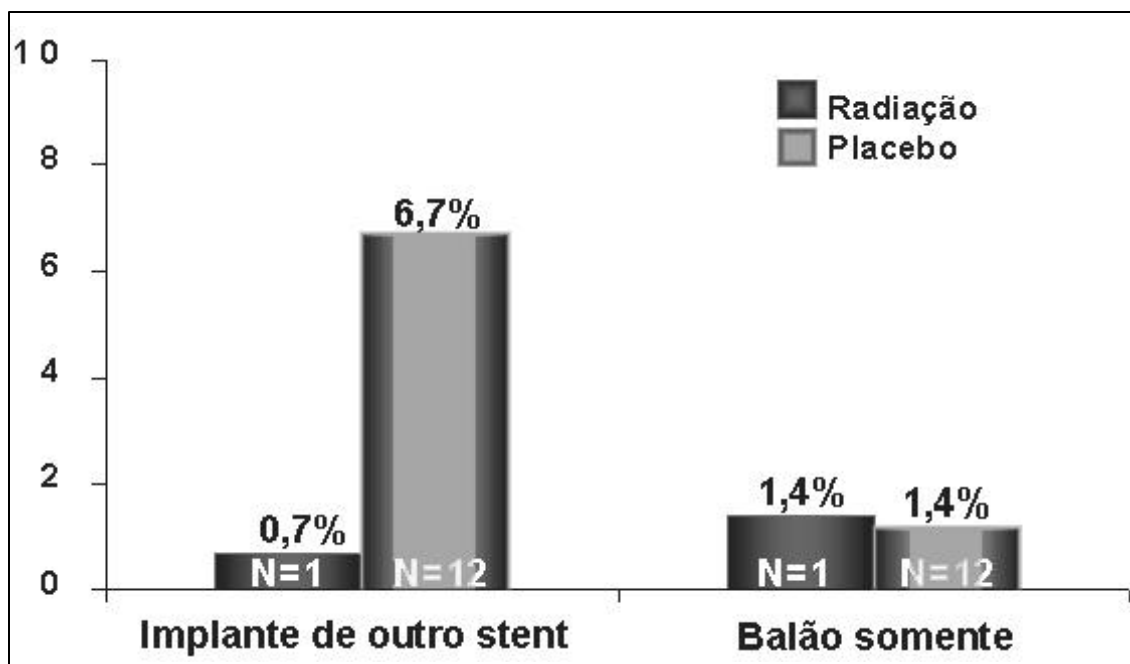


Figura 9. Dados conjuntos dos estudos SCRIPPS, WRIST e GAMMA. Incidência de trombose tardia de 6,7% em pacientes recebendo radiação e novo stent e de apenas 1,2% quando foi empregada radiação, mas sem novo stent, similar ao placebo.

meses após o mesmo, com taxa de mortalidade de 10%.

Vários são os mecanismos postulados para explicar a patogênese da trombose tardia. A cicatrização em artérias irradiadas ocorre tardiamente, o que pode promover a formação de trombo, especialmente em artérias com novos stents⁽³⁴⁾. Estudos prévios acerca dos efeitos vasculares da radiação ionizante têm sugerido trombogenicidade aumentada tardiamente no processo de cicatrização⁽³⁵⁾. Além do mais, trombos presentes nas artérias irradiadas tendem a ser acelulares, com ausência de linfócitos e macrófagos, importantes no processo de reparação e de recanalização do vaso ocluído. Estudos em animais demonstraram que a trombose tardia está relacionada mais à dose total de radiação ministrada à adventícia ao invés daquela da superfície luminal⁽³⁴⁾, ainda que estudos clínicos não confirmem esse dado⁽³³⁾.

O principal preditor de trombose tardia após braquiterapia é o implante de novos stents concomitantemente à aplicação da radiação. Vários são os mecanismos que explicam a trombose tardia nessa situação: atraso na cicatrização de eventuais dissecções das bordas do stent, atraso na reendotelização, podendo contribuir para a formação de trombo, e regressão ou erosão de tecido externo ao stent, levando à má aposição tardia de suas hastes⁽³³⁾.

Sugere-se, na atualidade, que pacientes tratados com implante de novos stents associado à braquiterapia devam ser mantidos com terapia antiplaquetária por período não inferior a 6 meses⁽²⁷⁾. De modo complementar, o implante de novos stents em pacientes com reestenose intra-stent deve ser evitado e só realizado se absolutamente necessário.

Perda tardia do resultado ("late catch-up")

Relatos acerca dos efeitos a longo prazo da radiação intracoronária têm contradito o conceito de que a radiação, em uma artéria tratada com implante de stent, congelaria o resultado angiográfico obtido após o procedimento. No seguimento de 3 anos do estudo SCRIPPS⁽²¹⁾, como já demonstrado nas Figuras 2 e 3, apesar de a taxa de reestenose angiográfica no grupo tratado com ¹⁹²Ir ter sido 48% menor que a do placebo (33% vs. 64%; $p < 0,05$), observou-se aumento da taxa de reestenose no grupo tratado com radiação, de 17% para 33%. No subgrupo de pacientes com seguimento angiográfico

de 3 anos que não foram submetidos a revascularização do vaso-alvo por ocasião da angiografia de 6 meses, observou-se pequena redução do diâmetro luminal mínimo no grupo tratado com ¹⁹²Ir.

Para essa mesma direção apontam os resultados do seguimento clínico de 6 meses e 1 ano do estudo WRIST⁽²²⁾, em que se observou aumento da taxa de revascularização do vaso-alvo de 26,1% para 33,8% entre 6 meses e 1 ano apenas no grupo que recebeu radiação.

A base teórica que explica esses resultados é que as doses de radiação usadas nesses estudos inativariam não todas, mas a maioria das células-alvo que produzem a reestenose precoce, e que aquelas que sobrevivem à radiação podem se dividir e refazer uma população de células suficiente para causar reestenose tardia. Assim, a radiação intracoronária promove atraso dose-dependente na ocorrência da reestenose, mas, de fato, não impede que a mesma ocorra⁽³⁶⁾.

CONCLUSÃO

A braquiterapia coronária consiste no único método atualmente disponível que mostrou ser eficaz no tratamento da reestenose intra-stent. No entanto, seu uso não pode ser estendido para o tratamento de lesões "de novo", pela escassez de estudos randomizados que demonstrem sua efetividade nesse tipo de paciente.

Ainda que seja uma modalidade terapêutica recentemente introduzida e, em nosso meio, incipiente, alguns problemas relativos a seu uso já têm sido descritos, assim como modos de reduzir sua incidência. Dessa maneira, preconiza-se a diminuição do trauma vascular e a adequada cobertura de radiação para todo o segmento vascular lesado, no sentido de evitar a reestenose das bordas, assim como a utilização por pelo menos 6 meses de esquema antiplaquetário e a minimização do implante de novos stents para reduzir a trombose tardia⁽³⁷⁾. Para a manutenção a longo prazo do resultado angiográfico obtido com a braquiterapia, deve-se otimizar a dose de radiação aplicada.

Algumas questões ainda necessitam de respostas, como qual a melhor maneira de aplicar a radiação ou que tipo de radiação é mais eficaz (gama, beta ou uma combinação delas) e em que dose deve ser aplicada. Finalmente, quais os subgrupos de pacientes que se beneficiam mais dessa modalidade terapêutica.

INTRACORONARY BRACHYTHERAPY

FAUSTO FERES, RODOLFO STAICO, MARINELLA CENTEMERO, J. EDUARDO SOUSA

One of the mechanisms involved in the restenosis process, chronic negative remodeling, can be avoided by coronary stenting. However, intimal hyperplasia, that can be increased by the presence of metallic struts, remains to be the main cause of restenosis after stenting.

Intracoronary brachytherapy brakes cell's DNA synthesis, which blocks cell replication, causing cell's death during its process of division. Therefore, the amount of neo-intimal formation is reduced.

Randomized studies comparing brachytherapy and placebo have not demonstrated clinical benefit of brachytherapy in the treatment of "de novo" lesions. The great benefit of brachytherapy is evident in patients with in-stent restenosis. In several trials a significant reduction in restenosis rates was observed in this patient subset, independent of radiation agents (Beta or Gamma).

Brachytherapy has presented a few complications such as edge effect that is triggered by the combination of balloon injury and low radiation dose (geographic miss). This inconvenient complication can be avoided by using long sources. Another complication is late thrombosis, that can be avoided with prolonged administration of anti-platelet agents, and avoiding additional stent implantation.

It is fair to conclude that brachytherapy is safe and effective in the treatment of in-stent restenosis.

Key words: stents, coronary restenosis, brachytherapy.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;2:245-58)

RSCESP (72594)-1209

REFERÊNCIAS

1. Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: a study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994;89:2816-21.
2. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
3. Casterella PJ, Teirstein PS. Prevention of coronary restenosis. *Cardiol Rev* 1999;7:19-31.
4. Mitchell J. Radiation biology concepts for the use of radiation to prevent restenosis. In: Waksman R, ed. *Vascular Brachytherapy*. 2nd ed. Armonk: Futura Publishing Company; 1999. pp.83-102.
5. 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.
6. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, et al. Endovascular low-dose irradiation inhibits neo-intima formation after coronary artery balloon injury in swine. A possible role for radiation therapy in restenosis prevention. *Circulation* 1995;91:1533-9.
7. Verin V, Popowski Y, Urban P, et al. Intra-arterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model. *Circulation* 1995;92:2284-90.
8. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal angioplasty and intra-coronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727-32.
9. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
10. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis-predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000;21:1739-49.
11. Sabaté M, Serruys PW, van der Giessen WJ, et al. Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and beta-radiation therapy: a three-dimensional intravascular ultra-

- sound study. *Circulation* 1999;100:1182-8.
12. Carter AJ, Laird JR. Experimental results with endovascular irradiation via a radioactive stent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:797-803.
 13. Parikh SK, Nori D, Osian A, et al. Practical considerations in setting up an intracoronary brachytherapy program: results of a multicenter survey. *Radiology* 2000;217:723-8.
 14. Urban P, Latchem D. The indications for coronary radiation therapy: what have we learnt so far? *Vasc Radiother Monitor* 2000;2:63-6.
 15. Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short- and intermediate-term results of ^{32}P radioactive β -emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: The Milan dose-response study. *Circulation* 2000;101: 18-26.
 16. Serruys PW, Kay IP. I like the candy, I hate the wrapper: the ^{32}P radioactive stent. *Circulation* 2000;101:3-7.
 17. Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, et al. Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. *N Engl J Med* 2001;344:243-9.
 18. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, et al. Inhibition of restenosis with β -emitting radiotherapy. Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
 19. Tripuraneni P. Catheter-based coronary intravascular brachytherapy trials. *Vasc Radiother Monitor* 2000;2:82-9.
 20. Kuntz R. The BETA-CATH system trial. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. Orlando, FL, USA march 2001.
 21. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation. Results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-5.
 22. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary γ -radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
 23. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
 24. Waksman R, Bhargava B, White L, et al. Intracoronary β -radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101: 1895-8.
 25. Popma J. Final results of the stents and radiotherapy (START) trial. 49th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. Anaheim, CA, USA 12-15 March 2000.
 26. Feres F, Abizaid A, Staico R, et al. Braquiterapia intracoronária: experiência inicial com avaliações angio e ultra-sonográficas tardias. XXIII Congresso da SBHCl. www.sbhci.com. Junho/2001.
 27. Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Prolonged antiplatelet therapy prevent late thrombosis after intracoronary γ -radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Puls 6 Months of Clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001;103:2332-5.
 28. Kay IP, Sabate M, Costa MA, et al. Positive geometric vascular remodeling is seen after catheter-based radiation followed by conventional stent implantation but not after radioactive stent implantation. *Circulation* 2000;102: 1434-9.
 29. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
 30. Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short- and intermediate-term results of ^{32}P radioactive β -emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: The Milan dose-response study. *Circulation* 2000;101: 18-26.
 31. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
 32. Sapirostein W, Zuckerman B, Dillard J. FDA approval of coronary-artery brachytherapy. *N Engl J Med* 2001;344:297-9.
 33. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:65-8.
 34. Vodovotz Y, Waksman R, Kim WH, et al. Effects of intracoronary radiation on thrombosis after balloon overstretch injury in the porcine model. *Circulation* 1999;100:2527-33.
 35. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, et al. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1205-11.
 36. Brenner DJ, Miller RC. Long-term efficacy of intracoronary irradiation in inhibiting in-stent restenosis. *Circulation* 2001;103:1330-2.
 37. Teirstein PS, Kuntz RE. New frontiers in interventional cardiology. Intravascular radiation to prevent restenosis. *Circulation* 2001;104:2620-6.