

Braquiterapia Intracoronariana. Tratamento da Reestenose Intra-Stent com o Sistema Beta-Cath. Experiência Inicial na América Latina

Juan Simon Muñoz, Fausto Feres, Alexandre C. Abizaid, Luiz A. Mattos, Rodolfo Staico, Marinella Centemero, Luiz F. Tanajura, Ibraim Pinto, Amanda G.M.R. Sousa, J. Eduardo Sousa
São Paulo, SP

Objetivo

Avaliar a segurança e eficácia da braquiterapia intracoronariana usando o sistema Beta-Cath™ na prevenção da recorrência de restenose intra-stent (RIS), por meio da análise dos resultados clínicos, angiográficos e pelo ultra-som intracoronariano (USIC).

Método

Foram submetidos à angioplastia com cateter-balão, seguida de beta-radiação intracoronariana com o sistema Beta-Cath™ (⁹⁰Sr/^Y) 30 pacientes com RIS em artérias coronárias nativas e, posteriormente, avaliados.

Resultados

Incluíram-se lesões reestenóticas complexas (77% do tipo difuso-proliferativo) com extensão elevada (18,66±4,15 mm). O sucesso da braquiterapia foi de 100%. A dose média utilizada foi de 20,7±2,3 Gy, liberada em um período médio de 3,8±2,1 min. No seguimento tardio, o diâmetro luminal mínimo (DLM) intra-stent diminuiu discretamente (1,98±0,30mm para 1,84±0,39 aos 6 meses, p=0,13), com uma perda tardia de 0,14±0,18 mm. O DLM intra-segmentar foi significativamente menor do que o intra-stent (1,55±0,40mm vs. 1,84±0,39mm, p=0,008), associando-se à perda tardia (0,40±0,29mm vs. 0,14±0,18mm; p=0,0001). No USIC, observou-se discreto incremento do tecido neointimal em 6,8±14,3 mm³ aos 6 meses (p=0,19) e a percentagem de obstrução volumétrica aumentou em 4,7±7,5%. A reestenose binária e a revascularização do vaso-alvo recorreram em 17% dos casos; houve 1 caso (3%) de oclusão tardia, associada a infarto do miocárdio. A sobrevida livre de eventos foi de 80%.

Conclusão

O manejo da reestenose intra-stent com a beta-radiação intracoronariana mostrou-se procedimento seguro e eficaz, com alta taxa de sucesso imediato, representando uma opção terapêutica para a inibição da hiperplasia neointimal.

Palavra-chave:

reestenose intra-stent, braquiterapia, sistema Beta-Cath™

Embora o implante de stent coronariano tenha-se tornado o procedimento percutâneo predominante de revascularização miocárdica nas últimas décadas, a presença de reestenose persiste como sua maior limitação e sua resolução constitui um dos maiores desafios da cardiologia intervencionista contemporânea¹. A recorrência de estenose após implante de stent coronariano varia entre 7 a 37% dos casos, dependendo das características clínicas do paciente, morfológicas da lesão e técnicas do procedimento^{2,4}. A reestenose intra-stent é causada, principalmente, pela proliferação do tecido neo-intimal distribuído de forma focal ou difusa^{4,5}. A incidência de eventos cardíacos maiores, em especial revascularização do vaso alvo, após tratamento convencional da reestenose intra-stent é elevada (30%-80%), independentemente da técnica e do instrumental utilizado^{6,9}.

A braquiterapia é um tratamento promissor para redução de nova reestenose intra-stent, fundamentando-se no potencial de inibição que a radiação exerce sobre a proliferação das células musculares lisas, principal constituinte do tecido neo-intimal¹⁰. Atua por meio de um isótopo ativo, liberado para bloquear a fase mitótica do ciclo celular, causando uma dupla ruptura da cadeia do DNA da célula muscular lisa^{11,12}.

Em estudos prévios, a angioplastia com cateter balão, seguida de radiação gama intracoronariana com irídio-192^{9,13,14} ou radiação beta-intracoronariana com estrôncio/ytório 90 (Sr⁹⁰/Y⁹⁰)¹⁵ relatou redução da recorrência clínica e angiográfica nas recidivas difusas.

Nosso objetivo foi avaliar a segurança e viabilidade da braquiterapia intracoronariana após angioplastia com cateter balão, usando o sistema Beta-Cath™ (Novoste Corp., Norcross, Georgia), bem como analisar os resultados clínicos, angiográficos e do ultra-som intracoronariano imediatamente após a intervenção e aos 180 dias do seguimento tardio.

Método

De agosto/2001 a setembro/2002 foram incluídos 30 pacientes com reestenose intra-stent, com antecedentes de implante de stent em artérias coronárias nativas, apresentando sintomas de angina ou isquemia silenciosa. Os critérios angiográficos de inclusão foram: estenose de ≥ 50% no local da lesão intra-stent, diâmetro de referência entre 2,5mm e 4,0mm, extensão da lesão ≤ 25 mm e sucesso angiográfico (estenose residual <50%) imediatamente após angioplastia com balão. Excluíram-se os pacientes com disfunção ventricular esquerda importante (fração de ejeção <30%), infarto agudo do miocárdio recente (<72h), evidência de trombos pela

angiografia, presença de múltiplas lesões no vaso alvo e radioterapia torácica prévia. Durante o processo de inclusão, aqueles que não preencheram o critério angiográfico de sucesso, não receberam tratamento intracoronariano com radiação beta, porém não foram excluídos do registro. Todos os pacientes foram previamente informados das características do procedimento e assinaram o termo de consentimento antes da inclusão.

Todos receberam ácido acetilsalicílico (325mg/dia) na véspera do procedimento. Administrou-se heparina intravenosa (100 UI/Kg) antes da intervenção, para manter o tempo de coagulação ativado > 300s. O regime terapêutico pós-intervenção consistiu de ácido acetilsalicílico e tienopiridínicos (ticlopidina:500mg/dia ou clopidogrel:75mg/dia) por no mínimo 4 meses.

Antes da intervenção, documentamos, angiograficamente (≥ 2 projeções), a extensão e a gravidade da lesão, assim como o diâmetro luminal nos segmentos de referência proximal e distal.

O sistema Beta-Cath™ disponível no nosso serviço (Novoste Corp., Norcross, Georgia) consiste de uma série de 16 sementes cilíndricas independentes e radiopacas, que contém emissor beta puro estrôncio/ytrio 90 ($^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$), limitados por 2 marcadores de ouro radiopacos, separados por 40mm, constituindo a extensão da fonte. O perfil do cateter é de 5 French e o sistema da fonte não é centralizado. A liberação da dose ocorre a 2mm da fonte e é adaptada ao diâmetro do vaso¹⁵.

Após a angioplastia com cateter-balão, realizamos ultra-som intracoronariano com administração intracoronariana prévia de dinitrato de isosorbida (0,2 mg). Em seguida, avançamos o cateter liberador da fonte (*beta-rail™*) pré-montado sobre o fio-guia, colocado de forma “chis-distante”, desde o centro do segmento que recebeu injúria até 7mm além de suas bordas, pela visão angiográfica dos marcadores da fonte (40mm). Após a retirada do fio-guia, a fonte é transportada hidráulica até a porção distal do cateter liberador e seu posicionamento sempre documentado angiograficamente. Imediatamente após o término do tempo de radiação calculado pelo oncologista (tab. I), a fonte é retirada e o cateter liberador (*beta-rail™*) removido. Repetimos a avaliação angiográfica nas mesmas projeções ortogonais e o ultra-som intracoronariano, finalizando assim a intervenção.

O sucesso angiográfico foi definido como a presença de estenose residual < 50%, sem intercorrência técnica durante o processo de radiação. O sucesso da braquiterapia foi caracterizado pela liberação completa (>90%) da dose de radiação estabelecida. O sucesso clínico foi definido como a ausência de eventos cardíacos maiores (óbito, infarto agudo do miocárdio, documentado por critérios eletrocardiográficos e enzimáticos [CK-MB > 10-13 U/L ou >5% da CK atividade e/ou elevação de troponina T-]) e revascularização do vaso alvo) durante a hospitalização. Definiu-se su-

cesso do procedimento após braquiterapia como a associação dos três anteriores.

A análise pela angiografia coronariana quantitativa foi realizada pelo método *off-line* usando o sistema QCA-CMS® versão 5.1 (MEDIS - Medical Imaging Systems Inc. - AJ Leiden, The Netherlands), no laboratório de dados e análises hemodinâmicas de nossa Instituição. Todas as angiografias foram realizadas após administração prévia de nitrato intracoronariano, calculando-se o diâmetro luminal mínimo, a percentagem de estenose (%DS) e o diâmetro de referência. O ganho luminal agudo foi determinado como o diâmetro luminal mínimo após o tratamento – diâmetro luminal mínimo inicial e a perda tardia foi calculada como o diâmetro luminal mínimo após tratamento – diâmetro luminal mínimo tardio. Angiograficamente, a definição de aneurisma se baseou na presença de diâmetro luminal no segmento tratado 25% maior do que o diâmetro da luz nos segmentos de referência adjacentes¹⁶.

Ainda em relação ao diâmetro luminal mínimo, aferiram-se: 1) diâmetro luminal mínimo *intra-stent*: compreendido pelo segmento alvo - margem distal e proximal da lesão alvo; 2) diâmetro luminal mínimo *intra-segmentar*: compreendido pelo segmento que recebeu injúria, localizado entre as marcas proximal e distal do balão. Outros parâmetros avaliados foram o segmento irradiado, limitado pelas marcas proximal e distal do cateter de radiação e o segmento do vaso, limitado por duas referências anatômicas (ramos) nos quais incluíram-se o segmento alvo, segmento que recebeu injúria e o segmento irradiado. A aplicação desta classificação tem sido comumente utilizada em outros estudos clínicos¹⁷ (fig. 1).

O ultra-som intracoronariano foi realizado rotineiramente antes da intervenção, após a angioplastia com cateter balão, pós-braquiterapia e no seguimento tardio. Os estudos foram realizados pelo sistema CVIS (Boston Scientific Corp., Maple Grove, MN) incorporando um transdutor de 30 MHz com uma rotação de 1800rpm. Para obter a sequência de imagens, o transdutor de ultra-som foi tracionado por um equipamento automático à velocidade de 0,5mm/s. A reconstrução tridimensional da imagem foi processada por meio de um sistema computadorizado (IndecSystems, Mountain View, CA).

As análises volumétricas foram calculadas a partir da fórmula de Simpson: Volume= Σ Área total do vaso, indentificada pela membrana elástica externa, *stent*, placa (membrana elástica externa – *stent*), hiperplasia neo-intimal (HNI) e lúmen. Para avaliar as mudanças volumétricas de cada elemento do vaso, aos 6 meses, o valor para cada medida foi calculado em delta (Δ volume), resultando da diferença entre os valores volumétricos obtidos no seguimento tardio e após intervenção. Da mesma forma, calculou-se a percentagem de obstrução volumétrica (%Obstrução= [volume HNI/volume *stent*] x 100), para os 3 períodos de avaliação (pré,

Tabela I - Cálculos da dosagem e do tempo de radiação

Intra-stent Diâmetro max. do balão (mm)	Diâmetro do vaso de referência (mm)	Dose aplicada a 2mm da fonte (Gy)	Tempo de radiação (seg)	Tempo de radiação (min,s)
2,5 \leq DB < 3,5	2,5 \leq DVR < 3,35	18,4	200	3min 20seg
3,5 \leq DB \leq 4,0	3,35 \leq DVR \leq 4,0	23,0	249	4min 9seg
4,0 < DB	4,0 < DVR	25,3	274	4min 34seg

Calculado a partir do diâmetro de referência avaliado pelo ultra-som intracoronariano. DB - diâmetro do balão; DVR - diâmetro do vaso de referência interpolado. Gy - Gray.

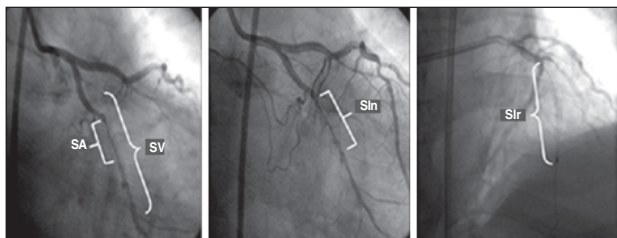


Fig. 1 - SA (segmento alvo): margem distal e proximal da lesão alvo; SIn (segmento que recebeu injúria): entre as marcas proximal e distal do balão; SV (segmento do vaso): entre referências anatômicas (ramos); SIr (segmento irradiado): entre as marcas proximal e distal do cateter de radiação.

pós-intervenção e aos 6 meses)¹⁷⁻¹⁸. Ao ultra-som intracoronariano, a formação de aneurisma foi definido como a presença de área luminal máxima no local tratado 50% maior do que a área luminal no segmento de referencia normal¹⁶.

A posição incompleta do *stent* foi definido como 1 ou mais hastes do *stent* claramente separadas da parede do vaso, com evidência ultra-sonográfica de fluxo sanguíneo atrás da haste^{19,20}.

Aferiu-se a ocorrência de falha do vaso alvo -FVA- (óbito, infarto agudo do miocárdio, reestenose pelo critério binário [lesão >50%] e revascularização do vaso alvo) e a percentagem de obstrução volumétrica aos 180 dias após a braquiterapia.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS versão 8.0.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). As variáveis contínuas foram expressas como médias e desvio padrão, enquanto as categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e percentagens. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado com correção de continuidade ou pelo teste exato de Fisher, quando apropriado. A comparação entre as variáveis contínuas foi feita por meio do teste *t* de "Student" com correção do teste de Welch, quando necessário; medidas que não apresentassem distribuição normal foram analisadas pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância foi de $p \leq 0,05$. As correlações entre as mudanças das variáveis contínuas foram realizadas pelo teste de correlação de Pearson.

Resultados

As características clínicas e angiográficas dos 30 pacientes incluídos encontram-se na tabela II. Dez (33%) pacientes apre-

sentavam diabetes mellitus, 44% apresentavam angina estável, 4(13%) já tinham mais de uma intervenção para o tratamento de reestenose intra-*stent* e o tempo medio transcorrido desde a última intervenção foi de $7,3 \pm 2,3$ meses. Predominaram as lesões complexas: 60% foram difusas, 17% proliferativas, 17% focais e 6% sob a forma de oclusão³.

A angioplastia com cateter balão foi realizada em todas as lesões intra-*stent*. Em um dos procedimentos realizou-se atecotomia rotacional antes da dilatação com balão. No nosso estudo, não houve nenhum caso de estenose residual > 50% imediatamente após do procedimento. Observou-se uma dissecação tipo A (não fluxo-limitante), que não necessitou tratamento adicional. Em relação à braquiterapia, a aplicação foi realizada em 100% dos pacientes, sem apresentar alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica durante o procedimento. Foi utilizada a fonte de 40mm de extensão, com uma dosagem média de $20,7 \pm 2,3$ Gy, aplicada em $3,8 \pm 2,1$ min.

A extensão do segmento alvo e o segmento que recebeu injúria foram de $18,6 \pm 4,1$ mm e $23,3 \pm 3,8$ mm, respectivamente. O diâmetro luminal mínimo intra-*stent* e o intra-segmentar aumentaram significativamente após intervenção (ambos $p < 0,0001$), resultando em ganhos luminiais agudos de $0,91 \pm 0,41$ mm e $0,85 \pm 0,40$ mm, respectivamente (tab. III). Aos 6 meses, o seguimento angiográfico foi realizado na totalidade dos casos. O diâmetro luminal mínimo intra-*stent* diminuiu de forma não significativa ($1,98 \pm 0,30$ mm para $1,84 \pm 0,39$ mm aos 6 meses; $p = 0,13$), associando-se com uma perda tardia de $0,14 \pm 0,18$ mm. O diâmetro luminal mínimo intra-segmentar foi significativamente menor que o intra-*stent* aos 6 meses do tratamento ($1,55 \pm 0,40$ mm versus $1,84 \pm 0,39$ mm, $p = 0,008$), associando-se com maior perda tardia intra-segmentar ($0,40 \pm 0,29$ mm versus $0,14 \pm 0,18$ mm; $p = 0,0001$). Observaram-se cinco casos com reestenose angiográfica (17%) no seguimento tardio. Um paciente apresentou reestenose na extremidade distal do *stent*, outro, 2 lesões reestenóticas (intra-*stent* e em sua extremidade distal) e um terceiro apresentou reestenose no corpo da endoprótese. Dois casos apresentaram lesões estenóticas na extremidade proximal do segmento irradiado.

O ultra-som intracoronariano foi realizado em 87% (26/30) dos pacientes imediatamente após intervenção e aos 180 dias do seguimento tardio. Aos seis meses, o volume do tecido neointimal

Tabela II - Características clínicas e angiográficas

Características clínicas	n=30	Características angiográficas	n=30
Idade (anos)	56,4 ± 10,1	Vaso alvo	
Sexo masculino	18(60)	DA	14(47)
Hipertensão	16(53)	CD	10(33)
Dislipidemia	16(53)	Cx	4(14)
Diabetes mellitus	10(33)	TCE	2(6)
Tabagismo	15(50)	Class. Lesão (ACC/AHA)	
Assintomático	17(56)	A/B1/B2/C	1(3)/9(30)/17(57)/3(10)
CCS 1	2(6)	Extensão da lesão (mm)	18,66 ± 4,15
CCS 2	11(38)	Extensão do <i>stent</i> (mm)	21,25 ± 3,26
≥ 2 RIS prévias	4(13)	Diâmetro do balão (mm)	3,18 ± 0,30
Tempo da última intervenção (meses)	7,3 ± 2,3	Extensão do balão (mm)	20,08 ± 3,80
		Insuflação max. (Atm)	14,0 ± 4,2
		Relação balão/artéria	1,18 ± 0,4

Os valores são em média ± desvio padrão ou n (%). CCS - Canadian Cardiovascular Society; AHA - American Heart Association; DA - artéria descendente anterior; CD - artéria coronária direita; Cx - artéria circunflexa

umentou discretamente ($\Delta\text{HNI} = +6,75 \pm 14,3 \text{ mm}^3$; $p = 0,19$), associando-se com uma redução não significativa do volume da luz intra-stent ($\text{Dlumen} = -10,38 \pm 15,7 \text{ mm}^3$; $p = 0,18$) (tab. IV). Houve um aumento quantitativo tanto do volume do vaso como da placa aos 6 meses, porém sem atingir significância estatística. O percentual de obstrução volumétrica foi reduzido de $61,1 \pm 8,1\%$ para $26,8 \pm 7,2\%$ após a intervenção ($p < 0,0001$), elevando-se para $30,5 \pm 8,0\%$, aos 6 meses de seguimento clínico ($\Delta\% \text{Obstrução} = +4,7 \pm 7,5\%$; $p = 0,09$). Não foram observados aneurismas nem aposição incompleta tardia dos stents.

Aos 6 meses, o volume do vaso apresentou uma correlação positiva com as mudanças no volume da placa ($r = 0,963$, $p = 0,01$).

Não houve eventos cardíacos maiores durante o período de hospitalização ($48,8 \pm 6,2 \text{ h}$), nem foram registrados casos de trombose subaguda. Dos 30 casos analisados no seguimento clínico tardio houve 1 (3%) caso de trombose tardia (aos 46 dias após intervenção), que cursou com infarto agudo do miocárdio sem onda Q, e 5 casos de revascularização do vaso alvo (17%), dos quais 60% (3/5 casos) foram realizados por via percutânea. Em total o percentual de falha do vaso alvo foi de 20% nesta série, determinando uma sobrevida livre de eventos de 80% aos 6 meses de evolução clínica (tab. V).

Discussão

Em nosso estudo, a utilização da braquiterapia intracoronariana com o sistema Beta-Cath sugere ser um procedimento técnica-

mente seguro e viável, apresentando-se com resultados favoráveis no manejo da reestenose intra-stent^{21,22} aos seis meses seguimento clínico (fig. 2).

As reestenoses difusas e proliferativas, que representaram 77% dos nossos casos, são as de pior prognóstico após manejo percutâneo. No estudo de Mehran e cols.³, esses casos apresentaram nova recidiva em 50-80% dos casos após a angioplastia com cateter balão, contrastando com nossos resultados, onde a taxa de recidiva 6 meses após a braquiterapia foi de 17%, sugerindo a superioridade da braquiterapia sobre o tratamento convencional com balão e confirmando os resultados de investigações prévias²¹⁻²³.

A dosagem de radiação pré-estabelecida foi liberada totalmente em todas as lesões. Todos os pacientes receberam terapia antiplaquetária (ácido acetilsalicílico indefinidamente) e tienopiridínicos por um tempo mínimo de 4 meses; não ocorreram eventos cardíacos maiores durante o primeiro mês. Observou-se uma (3%) oclusão trombótica tardia, manifestada como infarto agudo do miocárdio sem onda Q, percentagem inferior do que a dos estudos WRIST, Long-WRIST, SVG-WRIST, GAMMA-1 e BETA-WRIST (9,1% aos 5 meses após o procedimento)²⁴ e semelhante à dos estudos WRIST-PLUS²⁵ e INHIBIT²⁶. Apenas, uma dissecação (não fluxo-limitante) foi documentada no final do procedimento, sem requerer tratamento adicional, embora, tardiamente, ela tenha-se associado com uma das reestenoses observadas (extremidade distal do stent). O impacto no prognóstico das dissecações não fluxo-limitantes em pacientes que realizam braquiterapia ainda é desconhecido. Em duas séries de 16 pacientes cada uma, a presença de dissecação aguda após angioplastia com balão e beta-irradiação persistiu em aproximadamente 50% dos pacientes aos 6 meses de seguimento clínico^{27,28}, não apresentando associação na recorrência da angina ou com qualquer evento clínico em particular²⁸.

Em relação aos eventos clínicos aqui documentados, nossos resultados foram similares aos encontrados em estudos prévios que utilizaram a beta-irradiação intracoronariana, nos quais a incidência de eventos cardíacos maiores situou-se entre 18% e 33%: START (18%)²⁹, INHIBIT (22%)²⁶ e BETA-WRIST (33%)³⁰. De forma análoga, a taxa de reestenose nesses estudos variou entre 15% e 29%^{22,26,30}.

Quando é comparada a perda tardia entre os segmentos definidos angiograficamente, evidenciou-se que o diâmetro luminal mínimo intra-segmentar apresentou uma redução estatisticamente maior que o diâmetro luminal mínimo intra-stent, em decorrência da lesão causada pelo balão nos segmentos adjacentes ao stent. Esse fenômeno, descrito como "perda geográfica", observado em 13% dos nossos casos, é caracterizado principalmente por uma radiação inadequada no segmento que recebeu injúria³¹. Teoricamente, esta condição ocorre quando danificam-se as ex-

Tabela III - Resultados pela angiografia coronariana quantitativa

Cálculos angiográficos	Radiação Beta	P vs. Pós-intervenção
Pré-intervenção (n=30)		
Diâmetro de referência (mm)	2,66 ± 0,33	0,53
DLM Intra-stent (mm)	1,06 ± 0,30	<0,0001
DLM Intra-segmentar (mm)	1,10 ± 0,29	<0,0001
%DS	69,6 ± 11,4	<0,0001
Pós-intervenção (n=30)		
Diâmetro de referência (mm)	2,72 ± 0,37	
DLM Intra-stent (mm)	1,98 ± 0,30	
DLM Intra-segmentar (mm)	1,95 ± 0,30	
%DS	24,4 ± 7,9	
Seguimento tardio (6 meses) (n=30)		
Diâmetro de referência (mm)	2,69 ± 0,35	0,80
DLM intra-stent (mm)	1,84 ± 0,39	0,13
DLM intra-segmentar (mm)	1,55 ± 0,40	<0,0001
%DS	31,9 ± 17,2	0,04
Reestenose binária (intra-stent)	3/30 (10)	
Reestenose binária (intra-segmentar)	5/30 (17)	

Os valores são em média ± desvio padrão ou n (%). % DS - percentagem de estenose; DLM - diâmetro luminal mínimo

Tabela IV - Resultados pelo ultra-som intracoronariano

Volume (mm ³)	Pré-intervenção (n=26)	Pós-intervenção (n=26)	6 meses (n=26)	Δ (6 meses - Pós)	P (6 meses vs Pós)
Stent	141,17 ± 36,20	155,01 ± 37,95	151,36 ± 38,43	-3,63 ± 7,75	0,73
Lumen	56,00 ± 22,86	114,62 ± 30,03	104,24 ± 25,17	-10,38 ± 15,73	0,18
HNI	85,17 ± 19,21	40,38 ± 16,27	47,13 ± 20,01	6,75 ± 14,27	0,19
MEE	272,31 ± 64,48	285,24 ± 58,20	306,64 ± 66,62	21,41 ± 27,75	0,22
Placa	131,13 ± 48,20	130,23 ± 46,74	155,28 ± 49,48	25,04 ± 24,61	0,07

Os valores são em média ± desvio padrão ou (%). Δ - Delta; HNI - hiperplasia neo-intimal; MEE - membrana elastica externa; Placa - MEE - Stent

Tabela V - Eventos clínicos aos 6 meses	
Eventos clínicos maiores	Pacientes (n=30)
Óbito	0/30 (0)
IAM onda Q	1/30 (3)
IAM sem onda Q	0/30 (0)
Trombose tardia	1/30 (3)
RVA	5/30 (17)
RLA	3/30 (10)
ATC	3/30 (10)
FVA	6/30 (20)
Sobrevida livre ECM	24/30 (80)

Valores são em nº de pacientes (%); IAM - infarto agudo do miocárdio; RVA - revascularização do vaso alvo; RLA - revascularização da lesão alvo; ATC - angioplastia por cateter balão; FVA - falha do vaso alvo (Óbito, IAM, reestenose, RVA)

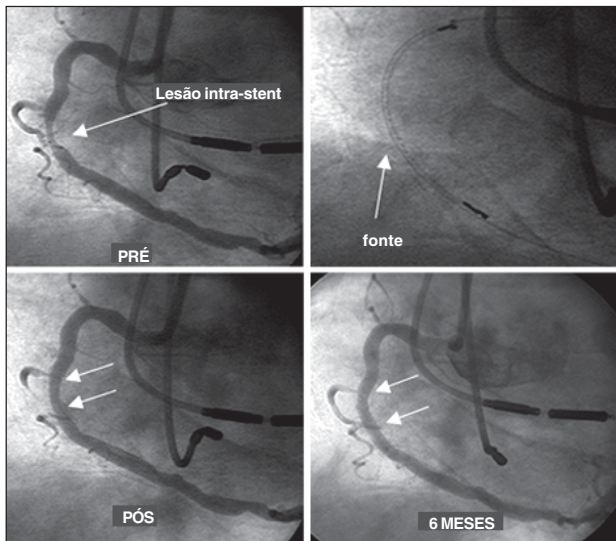


Fig. 2 - Lesão difusa intra-stent na artéria coronária direita tratada com beta-radiação intracoronariana. (2-setas) indicam posição do stent.

tremidades do segmento irradiado, nos quais, por definição, a dose emitida é muito baixa. Em uma análise retrospectiva³¹ de 50 pacientes consecutivos tratados com radiação beta após angioplastia com cateter balão ou stent, a incidência deste fenômeno foi de 32%.

A análise volumétrica pelo ultra-som intracoronariano mostrou que o crescimento do tecido neointimal foi discreto aos 6 meses do seguimento clínico, resultado semelhante ao de outros estudos³². Quanto ao crescimento do vaso (+21,4±27,8 mm³), observado aos 180 dias de tratamento, sugere que a radiação beta intracoronariana induziu um remodelamento positivo da pared arterial, caracterizado por um processo “acomodativo” da placa (correlação no aumento do Δ membrana elástica externa vs. Δ placa, $r=0,963$, $p<0,01$), preservando o volume da luz intra-stent. Dados experimentais têm sugerido que a radiação tem um efeito no remodelamento do vaso devido à modificação da resposta celular na camada adventícia^{33,34}. O remodelamento positivo, acomodando o crescimento neo-intimal após 6 meses, tem sido demonstra-

do pelas análises ultrassonográficas³⁵, considerando-se que outros estudos não relataram mudanças da área total do vaso ou da placa atrás do stent²⁷.

Comparada com a radiação gama, a radiação beta apresenta menor profundidade de penetração, minimizando a exposição de radiação para pacientes e operadores e, conseqüentemente, menor requerimento de rádio-protecção. Porém, a queda rápida da dose de radiação beta dentro dos 2-5mm de profundidade está associada a uma liberação de dose menos homogênea³². Além disto, o “efeito de escudo” produzido pelas hastes do stent estaria associado a uma atenuação da dose de radiação através das suas hastes, maior do que 15%³⁶. Quando foram comparados os resultados pelo ultra-som intracoronariano em dois grandes estudos^{13,15}, observou-se que a radiação beta apresentou maior benefício que a gama na prevenção da hiperplasia neo-intimal no interior do stent^{37,38}.

Por fim, é importante ressaltar que a participação latino-americana no desenvolvimento desta inovadora opção terapêutica no manejo das lesões estenóticas, tem sido determinante. A primeira experiência clínica registrada com radiação em artérias coronárias humanas foi realizada por Condado e cols., na Venezuela³⁹, que introduziram uma guia de¹⁹² irídio no interior de um cateter não centralizado na luz do vaso, por meio de um dispositivo de liberação manual, demonstrando assim, que a administração de radiação no interior da artéria coronária era factível e segura, embora com elevadas taxas de restenose observada nesta experiência inicial.

Este estudo consistiu de uma serie inicial e consecutiva de casos de reestenose intra-stent tratados no nosso serviço, com evolução clínica tardia limitada a 6 meses. Devido ao número relativamente pequeno de pacientes avaliados e pelo desenho do estudo (não aleatorizado, sem grupo controle, excluindo-se casos de maior complexidade), os resultados aqui documentados não devem ser extrapolados para a totalidade dos casos que cursam com esta afecção.

Apesar dos eventos clínicos observados no seguimento tardio não diferirem com os dos grandes estudos randomizados, não se pode afirmar que são clinicamente equivalentes, pois o tamanho da nossa amostra inviabiliza esta conclusão. Independentemente das observações já citadas, este registro permitiu-nos uma experiência clínica inicial satisfatória com o uso desta técnica. Os pacientes do estudo permanecem em evolução clínica, e novos casos são incorporados progressivamente.

Concluindo, o presente estudo sugere que a braquiterapia intracoronariana usando o sistema Beta-CathTM após angioplastia com cateter balão representa uma opção terapêutica segura e eficaz para pacientes com reestenose intra-stent. Desta forma, em casos com as características clínicas e angiográficas semelhantes às deste estudo, a braquiterapia intracoronariana pode ser considerada parte do arsenal terapêutico de escolha no tratamento desta afecção. Estes resultados iniciais somam-se aos de estudos clínicos randomizados previamente realizados, atestando a segurança, factibilidade e pertinência do método.

Referências

- Kastrati A, Schomig A, Elezi S et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-36.
- Van Belle E, Baurers C, Hurbert E et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454-60.
- Merhan R, Dangas D, Abizaid AS et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
- Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 720-4.
- Hoffman R, Mintz GS, Dussaillant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.
- Baim DS, Levine MJ, Leon MB, Levine S, Ellis SG, Schatz RA. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the US multicenter experience). *Am J Cardiol* 1993; 71: 364-6.
- Merhan R, Mintz GS, Satler LF et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared to PTCA alone. *Circulation* 1997; 96: 2183-9.
- Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1358-65.
- 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.
- Casterella PJ, Teirstein PS. Prevention of coronary restenosis. *Cardiol Rev* 1999; 7: 19-31.
- Hall EJ. DNA strand breaks and chromosomal aberrations. In: Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia, Penn: J.B. Lippincott Company; 1994: 15-73.
- Rubin P, Soni A, Williams JP. The molecular and cellular biologic basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 203-14.
- Waksman R, White LR, Chan RC et al. Intracoronary g-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165-71.
- 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.
- Waksman R, Bhargava B, White L et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 1895-8.
- Akiko Maehara, Gary S Mintz, Javed M Ahmed et al. An Intravascular Ultrasound Classification of Angiographic Coronary Artery Aneurysms. *Am J Cardiol* 2001; 88: 365-70.
- Sabaté M, Costa MA, Kozuma K et al. Methodological and clinical implications of the relocation of the minimal luminal diameter after intracoronary radiation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1536-41.
- Kearney PP, Ramo MP, Shaw TR et al. Analysis of reproducibility of reference lumen quantification with intravascular ultrasound in stented coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40: 1-7.
- Kozuma K, Costa MA, Sabaté M et al. Three-dimensional intravascular ultrasound assessment of noninjured edges of b-irradiated coronary segments. *Circulation* 2000; 102: 1484-9.
- Honda Y, Grube E, de la Fuente L et al. Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. *Circulation* 2001; 104: 380-3.
- Kobayashi Y, Honda Y, Christie LG et al. Long-term vessel response to a self-expanding coronary stent: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASSURE trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1329-34.
- Regar E, Kozuma K, Sianos G et al. Routine intracoronary beta-irradiation: Acute and one year outcome in patients at high risk for recurrence of stenosis. *Eur Heart J* 2002; 23: 1038-44.
- King SB, 3rd, Williams DO, Chougule P et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998; 97: 2025-30.
- Urban P, Serruys PW, Baumgart D et al. Clinical application of intracoronary beta brachytherapy using sr/Y90 source trains the European surveillance registry with the novoste beta-cath system. *Eur Heart J* 2001; 22: 4.
- 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.
- Waksman R, Ajani AE, White RL et al. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary g-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 Months of Clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001; 103: 2332-5.
- Waksman R, Raizner AE, Yeung AC et al. Localized intracoronary beta radiation therapy to inhibit recurrence of in-stent restenosis. *Lancet* 2002; 359: 551-7.
- Meerkin D, Tardif JC, Crocker IR et al. Effects of intracoronary beta-radiation therapy after coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 99: 1660-5.
- Kay IP, Sabaté M, Van Langenhove G et al. Outcome from balloon induced coronary artery dissection after intracoronary beta radiation. *Heart* 2000; 83: 332-7.
- Ajani A, Kim H-S, Waksman R. Clinical trials of vascular brachytherapy for in-stent restenosis: update. *Cardiovasc Radiat Med* 2001; 2: 107-13.
- Salame MY, Verheye S, Crocker IR et al. Intracoronary radiation therapy: Review Article. *Eur Heart J* 2001; 22: 629-47.
- Sabaté M, Costa MA, Kozuma K et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation* 2000; 101: 2467-71.
- Hong M-K, Park S-W, Moon D-H et al. Intravascular ultrasound analysis of beta radiation therapy for diffuse in-stent restenosis to inhibit intimal hyperplasia. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001; 54: 169-73.
- Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA et al. Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1997; 96: 1944-52.
- Wilcox JN, Waksman R, King SB et al. The role of adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 789-96.
- Sabaté M, Serruys PW, Van der Giessen WJ et al. Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and beta-radiation therapy: A three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 100: 1182-8.
- Amols HI, Trichter F, Weinberger J. Intracoronary radiation for prevention of restenosis: dose perturbations caused by stents. *Circulation* 1998; 98: 2024-9.
- Bhargava B, Mintz GS, Mehran R et al. Serial volumetric intravascular ultrasound analysis of the efficacy of beta irradiation in preventing recurrent in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2000; 85: 651-3.
- Condado JA, Waksman R, Gurdziel O et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997; 96: 727-32.