

Tratamento da recidiva de reestenose intra-stent renal por angioplastia com balão farmacológico

Drug-coated balloon used to treat in-stent restenosis of the renal artery

Rodrigo Gibin Jaldin¹, Marcone Lima Sobreira¹, Regina Moura¹, Matheus Bertanha¹, Rafael Elias Fares Pimenta¹, Ricardo de Alvarenga Yoshida¹, Jamil Víctor de Oliveira Mariúba¹, Winston Bonetti Yoshida¹

Resumo

Nos últimos anos, balões farmacológicos surgiram como promissora alternativa terapêutica em intervenções endovasculares. Com essa tecnologia, transferem-se drogas antiproliferativas à parede arterial, sem a necessidade de implante metálico para liberação. Descreve-se o caso de um paciente com uma segunda recidiva de reestenose intra-stent renal tratada por angioplastia com balão coberto por droga, com boa evolução clínica caracterizada por adequado controle pressórico e redução de classes e dosagem dos anti-hipertensivos. Os resultados obtidos com balões farmacológicos em outros territórios e esta experiência isolada podem contribuir como sugestão para o uso desses dispositivos na reestenose intra-stent renal, com resultados iniciais satisfatórios.

Palavras-chave: artéria renal; estenose arterial; hipertensão renovascular.

Abstract

During recent years, drug-coated balloons (DCBs) have emerged as a promising therapeutic option. DCBs directly transfer antiproliferative drugs to the arterial wall in order to decrease myointimal hyperplasia. We describe a case of de novo renal artery in-stent restenosis (ISR) treated with drug-coated balloon angioplasty with acceptable short-term results, achieving blood pressure control using fewer antihypertensive agents. The experience and results obtained with DCBs in other territories could suggest and justify use of this technology in renal artery ISR.

Keywords: in-stent restenosis; renal artery stenosis; renovascular hypertension.

¹ Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Botucatu, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Julho 26, 2017. Aceito em: Novembro 30, 2017.

O estudo foi realizado no Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

A reestenose após angioplastia resulta da interação de processos mecânicos e biológicos iniciados após a insuflação do balão: *recoil* precoce, remodelamento negativo e proliferação neointimal¹. Essa limitação foi amenizada pela introdução de stents metálicos, nos quais se observa patência primária de 75% em 6 meses na artéria renal contra 29% no tratamento apenas por angioplastia com balão². Porém, as taxas de reestenoses intra-stent renal variam entre 0-40%, com média em torno de 17% na maioria dos estudos para a primeira reestenose^{2,3}. Um possível tratamento para recidivas após a angioplastia com stent seria a introdução de novo stent por dentro do stent prévio, porém novas reestenoses podem ocorrer em 36-71,4% dos casos⁴.

Os stents farmacológicos (*drug-eluting stents* – DES) surgiram com a expectativa de melhores resultados em relação à estenose intra-stent, particularmente em artérias renais de pequeno calibre, porém requerem terapia antiagregante plaquetária de longa duração e manutenção da estrutura metálica carreadora da droga^{5,6}. Os dados sobre o uso de DES no tratamento das reestenoses intra-stent são controversos⁷. Descreve-se que 71% das artérias renais com estenose intra-stent tratadas com DES coaxial desenvolveram reestenose⁷⁻⁹.

Recentemente, balões farmacológicos (*drug-coated balloons* – DCBs) surgiram como alternativa em intervenções endovasculares^{10,11}. Com esses, transfere-se rapidamente drogas antiproliferativas à parede arterial, sem necessidade de implante de estrutura metálica. Os promissores resultados dos DCBs em estudos clínicos nos diversos territórios arteriais poderiam sustentar sua aplicação nas artérias renais¹¹. O uso desse tipo de dispositivo em reestenose intra-stent

renal não está contemplado nas recomendações do fabricante e foi encontrado como opção terapêutica em um único relato de caso¹².

Parte I – Situação clínica

Paciente masculino, 68 anos, branco, com antecedente de coronariopatia em pós-operatório tardio de revascularização do miocárdio, exclusão funcional crônica do rim esquerdo de provável causa aterosclerótica (confirmada por cintilografia) e estenose > 70% em arteriografia da artéria renal direita, tratada inicialmente pelo Serviço de Cardiologia Intervencionista com implante de stent balão-expansível de cromo-cobalto de 5 × 15 mm. Passados 7 anos, retornou com piora súbita dos níveis séricos de potássio (de 4,6 mg/dL para 6 mg/dL) e de creatinina (de 1,6 mg/dL para 10,4 mg/dL) e uremia (Ur = 230 mg/dL), com necessidade de hemodiálise temporária por 15 dias. Foi diagnosticada reestenose intra-stent > 80% por angiografia seletiva como causa da descompensação clínica. Foi tratado novamente pela Cardiologia Intervencionista com implante de stent balão-expansível de cromo-cobalto 7 × 19 mm no interior do stent prévio (Figura 1), com melhora progressiva dos níveis de creatinina, que estabilizaram após 45 dias em torno de 1,4 mg/dL.

Após 3 meses, foi encaminhado para o Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu para correção endovascular do aneurisma de aorta abdominal infrarrenal, que ocorreu sem intercorrências e sem elevação significativa dos níveis de creatinina após 72h do procedimento. Observou-se reestenose intra-stent renal de 60% na aortografia intraoperatória. Fazia uso regular de três classes de anti-hipertensivos e uso esporádico de clonidina, mantendo pressão sistólica média de

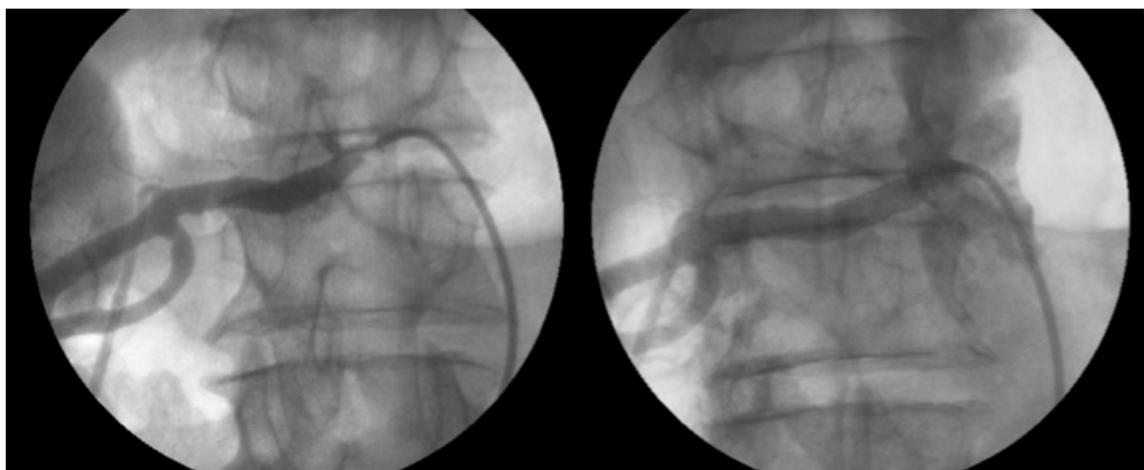


Figura 1. Primeira reestenose intra-stent renal. Angiografias pré e pós-reintervenção, sendo realizado implante de stent coaxial de 7 × 19 mm.

150 mmHg, segundo aferições diárias na unidade de saúde. Durante o seguimento, o mapeamento dúplex de aorta evidenciou endoprótese aórtica pérvia, sem vazamentos, e apontou reestenose > 70% intra-stent na artéria renal direita (velocidade de pico sistólico – VPS = 475 cm/s e índice renal-aórtico – IRA = 5,8). Diante desse quadro, algumas opções terapêuticas foram discutidas:

- 1 -Autotransplante renal
- 2 -Angioplastia com balão convencional
- 3 -Angioplastia com implante de um novo stent intra-stent
- 4 -Angioplastia com *cutting balloon*
- 5 -Angioplastia com implante de DES
- 6 -Angioplastia com balão farmacológico (DCB)

Parte II - O que foi feito

Indicou-se arteriografia renal e tratamento com balão farmacológico. Realizou-se acesso pela artéria braquial esquerda e aortografia, identificando-se

estenose intra-stent de 70% (Figura 2). Foi feito cateterismo seletivo da renal direita com cateter vertebral 5F 125 cm, transposição da lesão com guia hidrofílico *stiff* 0,035” 260 cm, troca de guia por extra-*stiff* 0,035” 260 cm e progressão de introdutor 6F 90 cm (Flexor – COOK®, Bloomington, USA), posicionado nas proximidades da emergência da renal direita (Figura 3). Realizou-se pré-dilatação da lesão com balão 4 × 40 mm (Admiral Xtreme – Medtronic®, Minneapolis, USA), seguida de angioplastia com balão 6 × 40 mm coberto por paclitaxel (Admiral In.pact – Medtronic®, Minneapolis, USA), mantido insuflado na pressão nominal por 90 segundos. O resultado imediato foi estenose residual de 30%, uma vez que se manteve “cintura” central no balão, sem *recoil* significativo ou outros problemas associados, com utilização de aproximadamente 40 mL de contraste iodado não iônico de baixa osmolaridade (Figura 4).

Após 10 meses, o paciente apresentou melhora clínica, controle pressórico confirmado por MAPA, pressão sistólica média de 130 mmHg, redução de classes e dose dos anti-hipertensivos (manteve-se apenas enalapril 20 mg), sem qualquer alteração dos níveis de creatinina e ureia ou do *clearance* de creatinina.



Figura 2. Aortografia por acesso braquial evidenciando sinais de hiperplasia intra-stent que confirmam o achado do mapeamento dúplex.

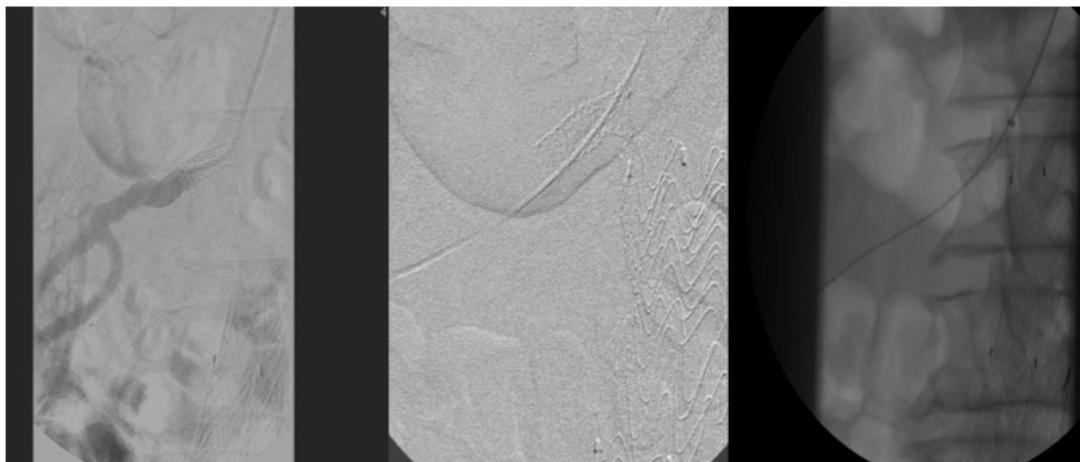


Figura 3. Sequência de acesso para a angioplastia intra-stent com balão com droga. Cateterismo seletivo da renal direita com cateter vertebral 5F 125 cm, transposição da lesão com guia hidrofílico *stiff* 0,035" 260 cm, troca de guia por extra-*stiff* 0,035" 260 cm e progressão de introdutor 6F 90 cm até a emergência da renal direita.

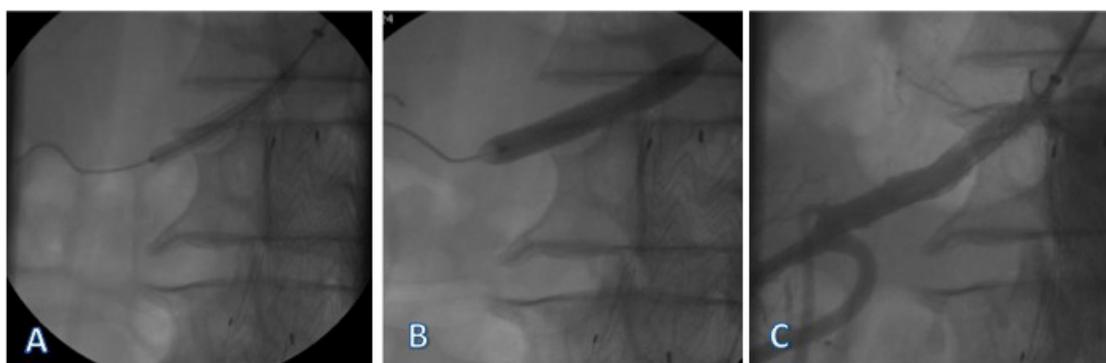


Figura 4. Pré-dilatação da lesão com balão 4 x 40 mm (A) e angioplastia com balão 6 x 40 mm coberto por paclitaxel, com evidência de "cintura" no balão no ponto de maior estenose seguida por expansão completa do balão até sua pressão nominal (B). Angiografia seletiva de controle pós-angioplastia mostrando estenose residual entre 30-40% (C).

No seguimento até 24 meses, manteve melhora clínica e todos os exames mensais de mapeamento dúplex com critérios de estenose intra-stent entre 50-70% (Figuras 5 e 6), segundo os critérios descritos por Chi et al. (VPS entre 225 e 315 cm/s e IRA entre 3,12 e 4,66)¹³ até 2014 (Figura 7).

■ DISCUSSÃO

A estenose aterosclerótica da artéria renal ocorre em 1-5% da população hipertensa^{14,15} e possui associação com o aneurisma de aorta abdominal em 20-38% dos casos¹⁵. Apesar do apelo inicial ao tratamento invasivo das lesões ateroscleróticas das artérias renais, atualmente tem se questionado seus reais benefícios quanto à prevenção da progressão da doença renal crônica e do real controle dos níveis pressóricos¹⁶⁻¹⁹. No caso apresentado, existia indicação

para a angioplastia por tratar-se de revascularização renal por doença aterosclerótica em rim único²⁰.

A reestenose após angioplastia é uma limitação da técnica percutânea de revascularização, independentemente do uso ou não de stents¹⁶⁻²¹. Em metanálise, a taxa de reestenose foi de 26% após angioplastia com balão e de 17% após angioplastia com stent³, o que respalda o uso de stent primário (classe I) para as estenoses ostiais da artéria renal, quando respeitadas as indicações para a intervenção endovascular. As taxas de reestenose após angioplastia renal com stent com resultado inicial satisfatório variam de 6-40%, dependendo do diâmetro do vaso tratado, das características da lesão e das comorbidades do paciente^{2,3,8}. Outra possibilidade para a progressão da estenose intra-stent renal no caso exposto seria a correção endovascular do aneurisma de aorta a qual

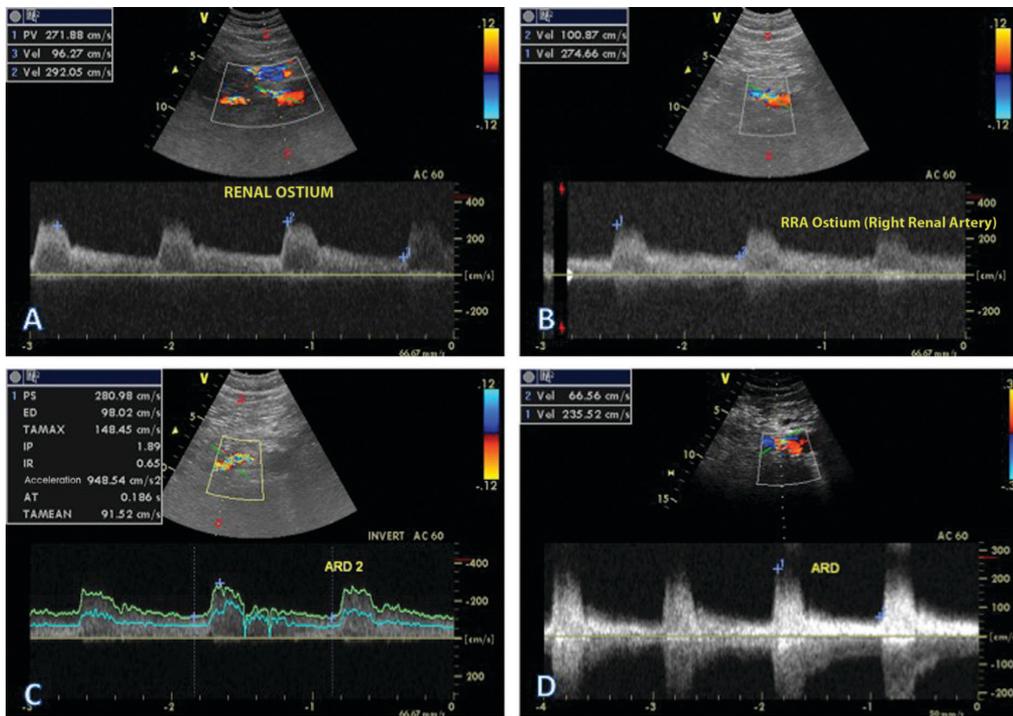


Figura 5. Avaliação periódica através do mapeamento dúplex renal. (A) Exame de 30 dias pós-angioplastia; (B) Exame de 90 dias pós-procedimento; (C) Exame de 6 meses pós-procedimento; (D) Exame de 12 meses pós-procedimento.

fora submetido^{14,20}. Porém, seriam os dispositivos com fixação transrenal que estariam relacionados à progressão da estenose. No caso apresentado, a endoprótese utilizada para a correção do aneurisma se baseia em fixação infrarenal.

A reestenose intra-stent de artéria renal de um rim único que mantenha sua função é uma grave complicação das angioplastias renais e pode ser prontamente tratada¹². Não há consenso sobre o melhor tratamento para a reestenose intra-stent renal, mas a angioplastia com balão deve ser tentada inicialmente⁸. Descreve-se o uso de *cutting balloons*, crioplastia e implante de um novo stent dentro do anterior, mesmo não havendo boas evidências de uso e não sendo opções duráveis para o tratamento dessas lesões. Também se descreve a utilização de stents farmacológicos^{8,22,23}; porém, seu uso no tratamento das reestenoses intra-stent fornece resultados controversos e a própria sobreposição da malha metálica estimularia a proliferação neointimal excessiva⁵⁻⁷.

Nesse contexto, aparecem como alternativa interessante os balões farmacológicos. Com essa tecnologia, obtém-se a transferência de drogas antiproliferativas para a parede arterial em curto espaço de tempo, sem a necessidade de implante de sistema carreador¹⁰. O fato de a droga ser rapidamente colocada em contato com a superfície endotelial permitiria cicatrização vascular mais rápida e redução do processo

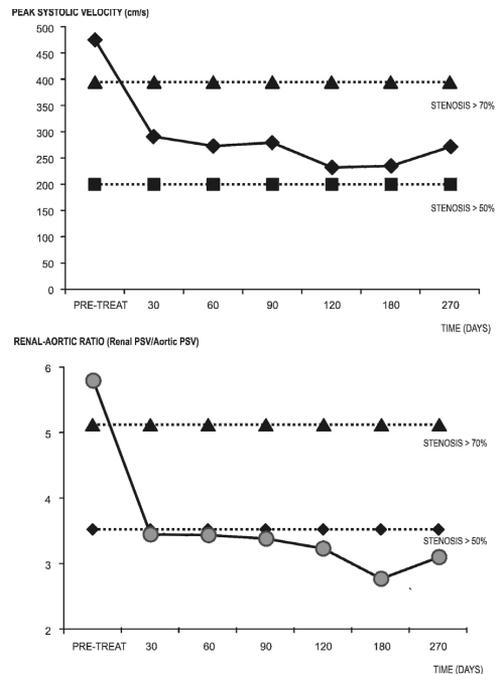


Figura 6. Curvas dos parâmetros Dopplervelocimétricos durante os primeiros 9 meses de seguimento pós-angioplastia. As linhas pontilhadas delimitam a faixa de estenose Dopplervelocimétrica entre 50-70%. Acima, velocidade de pico sistólico (VPS) em centímetros por segundo (cm/s). Abaixo, índice renal-aórtico (IRA), obtido pela relação entre as VPS medidas na artéria renal e na aorta suprarrenal.

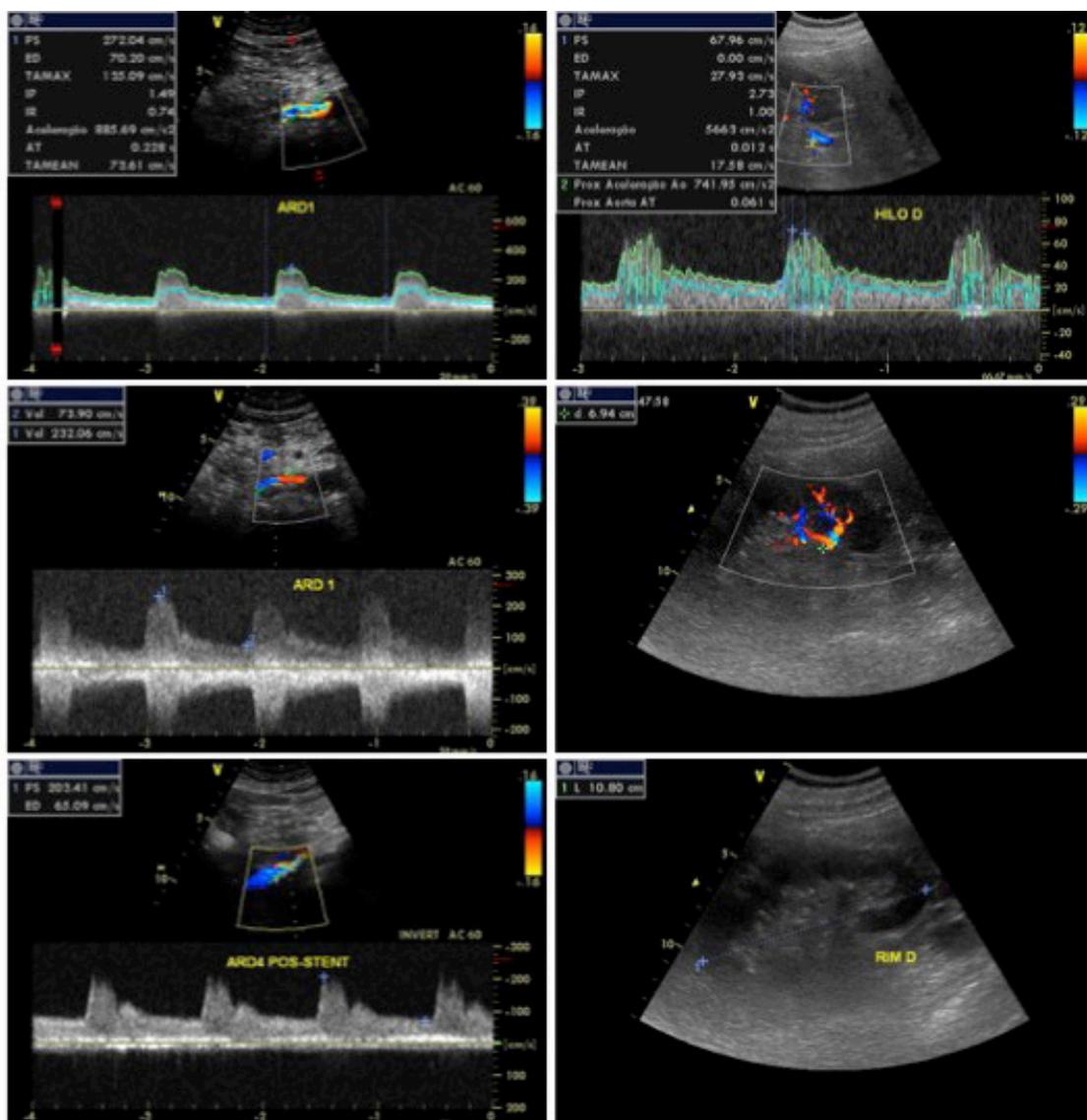


Figura 7. Mapeamento dúplex de artéria renal, hilar e parenquimatosa de controle de 24 meses pós-angioplastia com *drug-coated balloon* (DCB).

inflamatório local. A familiaridade do cirurgião com os balões de angioplastia e a atual disponibilidade de drogas antiproliferativas clinicamente seguras e eficazes permitem seu uso seguro em diversos territórios arteriais¹⁰.

O agente antiproliferativo com maior número de estudos associados à tecnologia dos balões farmacológicos é o paclitaxel. Essa droga, oriunda da casca de uma árvore nativa do Pacífico (*Taxus brevifolia*), possui rápida absorção através da membrana celular por ser altamente lipofílica e atua através de ligação com a subunidade beta da tubulina, resultando em inibição da função dos microtúbulos. Isso causa modificação estrutural do citoesqueleto das células

musculares lisas, alterando a proliferação e migração celular por aproximadamente 14 dias, sem apresentar citotoxicidade ou efeito rebote^{10,24}. Em pequenos ensaios clínicos randomizados, os balões cobertos com paclitaxel reduziram as taxas de reestenose em pacientes com estenose intra-stent coronariano e em lesões femoropoplíteas^{24,25}.

Apesar dos resultados satisfatórios dos DCBs em diversos territórios, restam dúvidas quanto ao seu uso de forma ampla. Não se sabe ao certo se a técnica é aplicável para o tratamento de superfícies manipuladas previamente, como áreas de endarterectomia ou intra-stent e não está elucidada a possibilidade de distribuição distal da droga e o impacto dessa situação

em território visceral¹². Entretanto, as baixas taxas de complicações relacionadas aos procedimentos sugerem que possam ser empregados na intervenção cardiovascular, com potencial aplicação nas artérias renais, fistulas de hemodiálise, território venoso e até valvoplastias percutâneas^{9,10}.

No caso descrito, frente às inúmeras manipulações da artéria renal, à necessidade de intervenção e à possibilidade de aplicação dos balões cobertos por droga nas artérias renais e em superfície intra-stent, consideramos que o uso de DEB poderia ser uma alternativa pouco invasiva para o tratamento de uma situação complexa. Em seguimento de curto prazo, o paciente beneficiou-se clinicamente e em qualidade de vida com a terapêutica adotada. Os resultados obtidos com DCBs em outros territórios e esta experiência isolada pode contribuir como sugestão para o uso desses dispositivos na reestenose intra-stent renal.

REFERÊNCIAS

- van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):282-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04432-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04432-8). PMID:9929021.
- Diop AN, Hoang VV, Cassagnes L, et al. Treatment of atheromatous renal artery in-stent restenosis in 51 patients. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(1):68-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.10.007>. PMID:23218478.
- Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology*. 2000;216(1):78-85. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.216.1.r00j0778>. PMID:10887230.
- Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, et al. Treatment of in-stent restenosis following stent-supported renal artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(3):454-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.21220>. PMID:17721946.
- Zähringer M, Pattynama PMT, Talen A, Sapoval M. Drug-eluting stents in renal artery stenosis. *Eur Radiol*. 2008;18(4):678-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-007-0789-5>. PMID:17929021.
- Patel M, Patel S, Patel N, Patel N. Drug Eluting stent for restenosis diseases. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012;6(6):359-67.
- Boateng FK, Greco BA. Renal artery stenosis: prevalence of, risk factors for, and management of in-stent stenosis. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):147-60. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.025>. PMID:23122491.
- Stone PA, Campbell JE, Aburahma AF, et al. Ten-year experience with renal artery in-stent stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;53(4):1026-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2010.10.092>. PMID:21215576.
- Kiernan TJ, Yan BP, Eisenberg JD, et al. Treatment of renal artery in-stent restenosis with sirolimus-eluting stents. *Vasc Med*. 2010;15(1):3-7. <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X09106897>. PMID:19793778.
- Gray WA, Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. *Circulation*. 2010;121(24):2672-80. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936922>. PMID:20566965.
- Schmidt A, Piorkowski M, Werner M, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(11):1105-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.034>. PMID:21884945.
- Itani HS, Mudawwar WA, Tanios BY, Alam SE, Haddad FF. First use of a Drug-eluting Balloon in the treatment of acute renal artery occlusion and in-stent restenosis. *Am J Med Sci*. 2013;346(3):244-6. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31828b2b7f>. PMID:23538936.
- Chi YW, White CJ, Thornton S, Milani RV. Ultrasound velocity criteria for renal in-stent restenosis. *J Vasc Surg*. 2009;50(1):119-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.12.066>. PMID:19233590.
- Agroyannis B, Chatziioannou A, Mourikis D, et al. Abdominal aortic aneurysm and renal artery stenosis: renal function and blood pressure before and after endovascular treatment. *J Hum Hypertens*. 2002;16(5):367-9. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1001367>. PMID:12082500.
- Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J*. 2006;152(1):59-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.09.011>. PMID:16824832.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1953-62. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905368>. PMID:19907042.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370(1):13-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310753>. PMID:24245566.
- Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, et al. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg*. 2009;49(3):667-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.10.006>. PMID:19135837.
- Guillaumon AT, Rocha EF, Medeiros CAF. Tratamento endovascular da estenose da artéria renal em rim único. *J Vasc Bras*. 2008;7(2):99-105. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492008000200003>.
- Baril DT, Lookstein RA, Jacobs TS, Won J, Marin ML. Durability of renal artery stents in patients with transrenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2007;45(5):915-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2007.01.022>. PMID:17391902.
- Jahraus CD, St Clair W, Gurley J, Meigooni AS. Endovascular brachytherapy for the treatment of renal artery in-stent restenosis using a beta-emitting source: a report of five patients. *South Med J*. 2003;96(11):1165-8. PMID:14632372.
- Patel PM, Eisenberg J, Islam MA, Maree AO, Rosenfield KA. Percutaneous revascularization of persistent renal artery in-stent restenosis. *Vasc Med*. 2009;14(3):259-64. <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X08100386>. PMID:19651676.
- Misra S, Thatipelli MR, Howe PW, et al. Preliminary study of the use of drug-eluting stents in atherosclerotic renal artery stenosis 4mm in diameter or smaller. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(6):833-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2008.03.017>. PMID:18503896.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2113-24. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061254>. PMID:17101615.
- Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med*. 2008;358(7):689-99. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706356>. PMID:18272892.

Correspondência

Rodrigo Gibin Jaldin
Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Cirurgia e Ortopedia
Via Domingos Sartori, s/n - Distrito de Rubião Junior
CEP 18607-621 - Botucatu (SP), Brasil
Tel.: (14) 3811-6305
E-mail: rgibin@fmb.unesp.br; rgibin@uol.com.br

Informações sobre os autores

RGJ e REFP - Especialistas em Cirurgia Vascular, Angiorradiologia e Cirurgia Endovascular e Ecografia Vascular com Doppler; Cirurgião Vascular e Endovascular, Hospital das Clínicas de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

MLS, RM e MB - Professores Assistentes da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

RAY - Professor Colaborador da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

JVOM - Professor Adjunto Livre-Docente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

WBY - Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho do estudo: RGJ, MLS, WBY

Análise e interpretação dos dados: RGJ, MLS, WBY

Coleta de dados: RGJ, MB

Redação do artigo: RGJ, WBY

Revisão crítica do texto: RGJ, WBY, HAR, MLS, RM

Aprovação final do artigo*: RGJ, MLS, RM, MB, HAR, WBY

Análise estatística: N/A.

Responsabilidade geral pelo estudo: RGJ

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.