

Eficácia do Balão Farmacológico no Tratamento de Reestenose Intra-Stent em Óstio da Artéria Descendente Anterior

Guy Fernando de Almeida Prado Jr., Cristiano Guedes Bezerra, Gustavo Martins Pereira Alves, Marcio Augusto Meirelles Truffa, Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva, Pedro Alves Lemos Neto

RESUMO

A intervenção coronariana percutânea com balão farmacológico surgiu como estratégia adjunta no cenário da Cardiologia Intervencionista. Em comparação com o stent farmacológico, o balão farmacológico oferece vantagens, como a liberação imediata e homogênea do fármaco na parede arterial, a ausência de polímeros que podem induzir a reações inflamatórias crônicas e o potencial de utilizar a dupla antiagregação plaquetária por menor tempo. Além disso, em algumas situações, não são desejáveis implantes adicionais de stents, o que torna essa modalidade uma opção interessante. Relatamos aqui o caso de uma paciente em síndrome coronariana aguda, em que foi feita a opção por esse tipo de intervenção em uma reestenose de stent não farmacológico em óstio de artéria descendente anterior.

DESCRIPTORES: Reestenose coronária. Intervenção coronária percutânea. Angioplastia com balão. Paclitaxel.

ABSTRACT

Efficacy of Drug-Eluting Balloon in the Treatment of Ostial Left Anterior Descending Artery In-Stent Restenosis

Percutaneous coronary intervention with drug-eluting balloons has emerged as an adjunctive strategy in the setting of Interventional Cardiology. When compared to drug-eluting stents, drug-eluting balloons offer advantages such as immediate and homogeneous drug release in the arterial wall, absence of polymers that can induce chronic inflammatory reactions, and the potential for using dual antiplatelet therapy for a shorter period of time. Furthermore, in some situations, additional stenting is not desirable, which turns this modality into an interesting option. We report the case of a patient with acute coronary syndrome in whom this intervention was chosen to treat an ostial left anterior descending artery in-stent restenosis.

DESCRIPTORS: Coronary restenosis. Percutaneous coronary intervention. Angioplasty, balloon. Paclitaxel.

O balão farmacológico vem se posicionando como recurso promissor no arsenal terapêutico da Cardiologia Intervencionista.¹ Sabe-se que a liberação prolongada da medicação é essencial para a inibição da proliferação neointimal promovida pelos stents farmacológicos.² Porém, cerca de 85% da área do vaso que recebe o stent não é coberta por suas hastes, resultando em menores concentrações do fármaco antiproliferativo nessas regiões.³ Em comparação com o stent farmacológico, o balão farmacológico oferece vantagens, como a liberação imediata e homogênea do fármaco na parede

arterial, a ausência de polímeros que podem induzir a reações inflamatórias crônicas, e o potencial de utilizar a dupla antiagregação plaquetária por menor tempo.⁴

É bem razoável a ideia de que os balões farmacológicos tenham especial indicação nos casos em que o implante de stent não seja desejável, como, por exemplo, quando há reestenose intra-stent, vasos de pequeno calibre, lesões difusas ou em bifurcações.⁵ Outra indicação crescente do balão farmacológico é para uso em vasos periféricos com resultados promissores.⁶

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, hipertensa e tabagista, internada com diagnóstico de angina instável de médio risco. A coronariografia revelou lesão grave em óstio de artéria descendente anterior, sendo tratada com stent não farmacológico (3,0 x 12 mm), com resultado angiográfico imediato satisfatório (Figura 1A e B). Após 5 meses assintomática, a paciente foi readmitida com quadro de angina instável de alto risco. Nova coronariografia evidenciou reestenose difusa intra-stent (Figura 2A e B).

Considerou-se indicar cirurgia de revascularização miocárdica, pelo fato de a paciente apresentar baixo risco cirúrgico (EuroSCORE II: 1,23%),⁷ pela complexidade do procedimento devido à possibilidade de implante de stent no tronco do coronária esquerda distal, e por se tratar de uma recorrência da lesão. A decisão conjunta da equipe de Cardiologia (Clínica, Intervencionista e Cirúrgica) foi pela intervenção coronária percutânea com balão farmacológico com eluição de paclitaxel. O procedimento consistiu em pré-dilatação com balão semicomplacente Mytra® (Scitech, Goiânia, Brasil) 3,0 x 20 mm, a 16 atm, seguida de balão farmacológico com eluição de paclitaxel Pantera Lux® (Biotronik, Bülach, Suíça) 3,5 x 25 mm, a 14 atm, com manutenção da insuflação por 90 segundos (Figura 2C e D).

A paciente apresentou, na evolução hospitalar, infarto relacionado ao procedimento (tipo 4a), sem outras complicações, recebendo alta para seguimento ambulatorial. Após 7 meses, a paciente retornou assintomática ao serviço para estudo programado,

demonstrando manutenção do resultado angiográfico obtido no procedimento (Figura 3A e B).

DISCUSSÃO

Neste relato, o uso do balão farmacológico foi uma alternativa eficaz para o tratamento da reestenose intra-stent em óstio da artéria descendente anterior. Estudos pré-clínicos^{8,9} e randomizados^{1,9,10} demonstram consistentemente que o paclitaxel, em uma matriz de aditivos solúveis aderida ao balão, reduz a formação neointimal, a perda luminal tardia, a reestenose e a revascularização do vaso-alvo em pacientes com lesões reestenóticas.

No estudo randomizado *first-in-man* PACCOCATH ISR (*Treatment of In-Stent Restenosis by Paclitaxel Coated PTCA Balloons*), Scheller et al.¹ avaliaram o uso do balão farmacológico com eluição de paclitaxel (Orbus X, Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaenhofen, Alemanha) comparado ao balão convencional para o tratamento da reestenose intra-stent. Os pacientes receberam ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel pré-procedimento (dose de ataque de 300 a 600 mg, manutenção de 75 mg/dia), que foram mantidos por 1 mês, seguidos de AAS 100 mg indefinidamente. Aos 6 meses, a angiografia mostrou que a perda luminal tardia foi de $0,03 \pm 0,48$ mm vs. $0,74 \pm 0,86$ mm ($p = 0,002$) e a reestenose binária foi de 5% vs. 43% ($p = 0,002$), respectivamente. Aos 12 meses, a taxa de eventos cardíacos adversos maiores foi de 4% vs. 31% ($p = 0,01$), diferença principalmente em razão da redução da necessidade de revascularização da lesão-alvo.

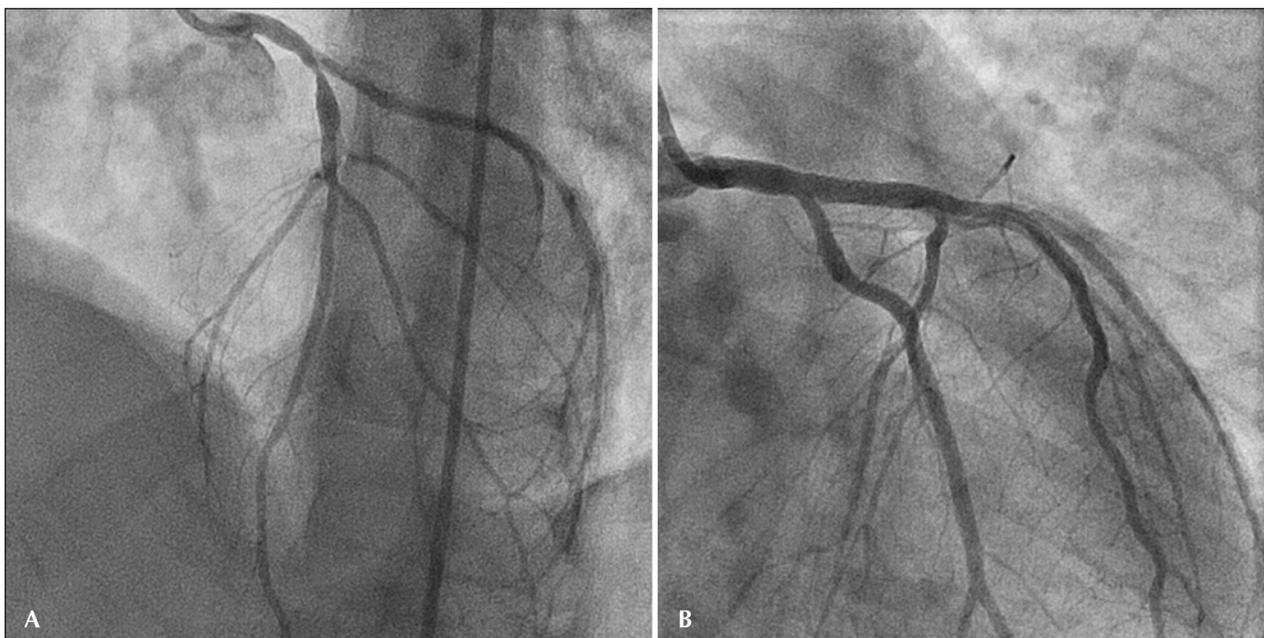


Figura 1. Intervenção coronária percutânea índice. (A) Lesão em óstio de artéria descendente anterior. (B) Resultado após implante de stent não farmacológico.

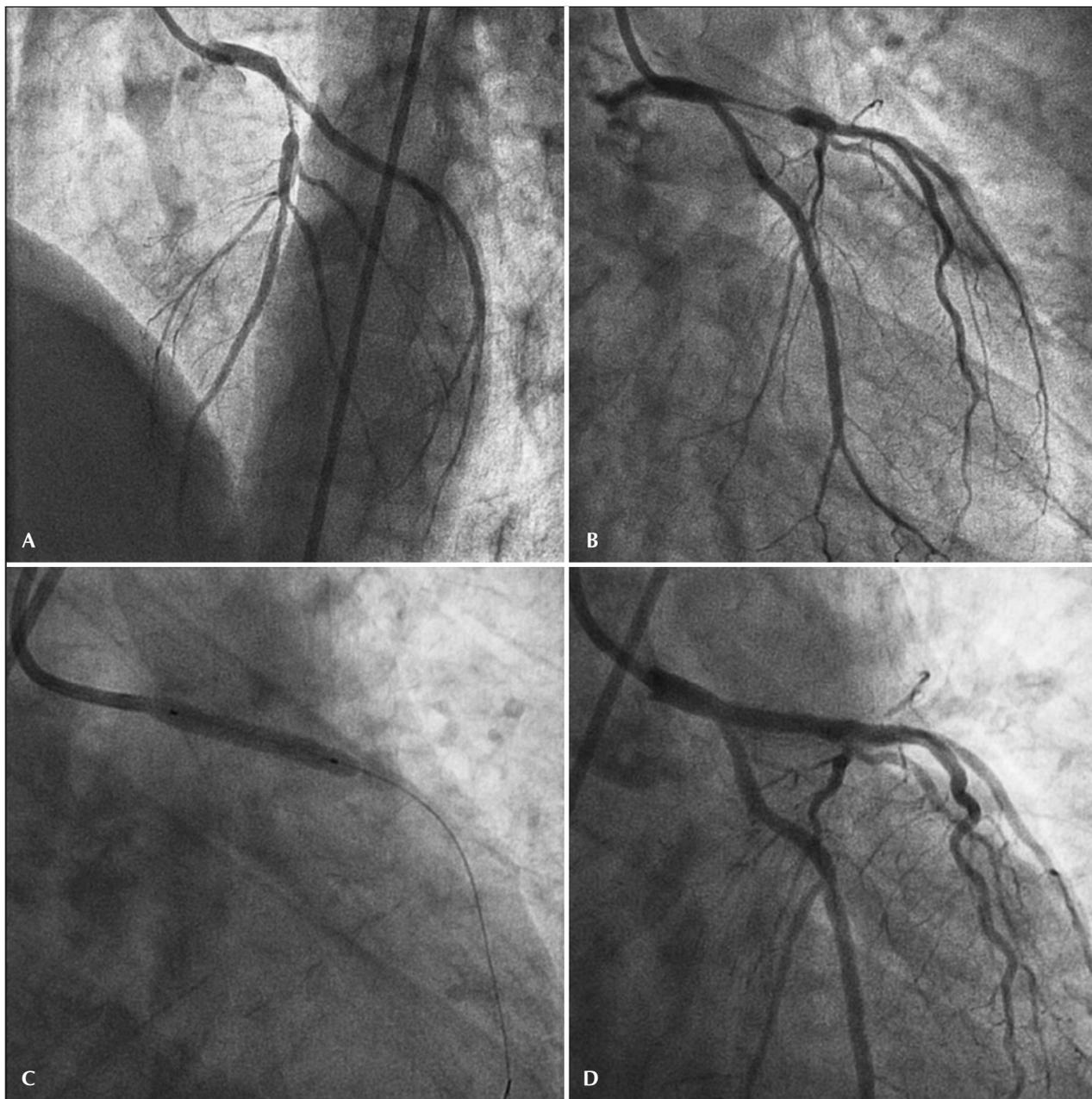


Figura 2. Tratamento da reestenose intra-stent. (A e B) Reestenose difusa intra-stent em óstio e porção proximal da artéria descendente anterior. (C e D) Intervenção com o balão farmacológico.

Posteriormente, no estudo PEPCAD II (*Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter in Coronary Artery Disease II*), Unverdorben et al.¹¹ compararam a segunda geração do balão revestido com paclitaxel (B. Braun Melsungen AG, Vascular Systems, Berlim, Alemanha) com o stent com eluição de paclitaxel Taxus® Liberté® no tratamento da reestenose de stents não farmacológicos. Os pacientes receberam AAS e clopidogrel pré-procedimento (dose de ataque de 300 a 600 mg, manutenção de 75 mg/dia), que foram mantidos por 3 meses no grupo do balão e 6 meses no grupo do stent, seguidos de AAS 100 mg

indefinidamente. Após 6 meses, a perda luminal tardia no segmento foi de $0,17 \pm 0,42$ mm vs. $0,38 \pm 0,61$ mm ($p = 0,03$), resultando em taxa de reestenose binária de 7 e 20%, respectivamente ($p = 0,06$). Em 12 meses, a taxa de eventos cardíacos maiores foi de 9% vs. 22% ($p = 0,08$), sendo que a diferença ocorreu primariamente devido a menor necessidade de nova revascularização (6% vs. 15%; $p = 0,15$).¹¹

Com base nos resultados do PACCOATH ISR e PEPCAD II, as diretrizes para revascularização miocár-



Figura 3. Controle angiográfico 7 meses pós-intervenção.

dica da *European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery* forneceram uma recomendação classe 2A, nível de evidência B, para essa modalidade no tratamento da reestenose de stents não farmacológicos.¹²

Recentemente, no estudo randomizado RIBS V (*Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs. Everolimus-eluting Stent*), Alfonso et al.¹³ comparam o balão farmacológico com eluição de paclitaxel SeQuent® Please (B. Braun Surgical, Melsungen, Alemanha) ao stent com eluição de everolimus Xience Prime® (Abbott Vascular, Abbott Park, Estados Unidos) para o tratamento reestenose intra-stent. Um total de 189 pacientes com reestenose de stent não farmacológico foi incluído. Os pacientes foram pré-tratados com aspirina e clopidogrel. O clopidogrel (75 mg/dia) foi recomendado por 3 meses após o balão farmacológico e por 12 meses após o stent Xience Prime®; e o AAS foi mantido por tempo indefinido. No angiografia tardia, os pacientes do braço stent Xience Prime® tinham um diâmetro mínimo da luz no segmento ($2,01 \pm 0,6$ mm vs. $2,36 \pm 0,6$ mm; $p < 0,001$) e um diâmetro da estenose no segmento ($25 \pm 20\%$ vs. $13 \pm 17\%$; $p < 0,001$) significativamente maiores. No entanto, a perda tardia ($0,14 \pm 0,5$ mm vs. $0,04 \pm 0,5$ mm; $p = 0,14$) e a taxa de reestenose binária (9,5% vs. 4,7%; $p = 0,22$) no segmento foram baixas e semelhantes em ambos os grupos. A ocorrência de eventos clínicos combinados (morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização do vaso-alvo) em 1 ano foi de 6% vs. 8% ($p = 0,60$) e a necessidade de revascularização do vaso-alvo foi de 2% vs. 6% ($p = 0,17$).

O valor do balão farmacológico em pacientes com reestenose de stents farmacológicos também foi estabelecido.¹⁴⁻¹⁶ Um estudo multicêntrico randomizado confirmou a superioridade do balão farmacológico comparada à angioplastia com o balão convencional.¹⁴ O ISAR-DESIRE 3 (*Intra-coronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 3*),¹⁵ estudo multicêntrico randomizado, investigou a eficácia do balão farmacológico, do stent com eluição de paclitaxel e do balão convencional em pacientes com reestenose de stent farmacológico. O estudo demonstrou não somente a não inferioridade do balão farmacológico, em comparação com o stent com eluição de paclitaxel, mas também a superioridade dessas duas estratégias comparadas com a angioplastia por balão convencional. Adicionalmente, um estudo randomizado recentemente sugeriu que o balão farmacológico é mais eficaz em pacientes com reestenose de stent não farmacológico do que naqueles com reestenose de stents farmacológicos.¹⁶

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006; 355(20):2113-24.

- Hwang CW, Wu D, Edelman ER. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. *Circulation*. 2001;104(5):600-5.
- Scheller B, Speck U, Bohm M. Prevention of restenosis: is angioplasty the answer? *Heart*. 2007;93(5):539-41.
- Bonaventura K, Sonntag S, Kleber FX. Antiplatelet therapy in the era of percutaneous coronary intervention with drug-eluting balloons. *EuroIntervention*. 2011; 7 Suppl K:K106-11.
- Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention*. 2011;7 Suppl K:K61-5.
- Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, et al. Inhibition of restenosis in femoralpopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation*. 2008;118(13):1358-65.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-22.
- Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Böhm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation*. 2004;110(7):810-4.
- Cremers B, Speck U, Kaufels N, Mahnkopf D, Kühler M, Böhm M, et al. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thromb Haemost*. 2009;101(1): 201-6.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(10):773-81.
- Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*. 2009;119(23):2986-94.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1378-86.
- Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1377-82.
- Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381(9865):461-7.
- Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, et al. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*. 2013;166(3):527-33.