

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

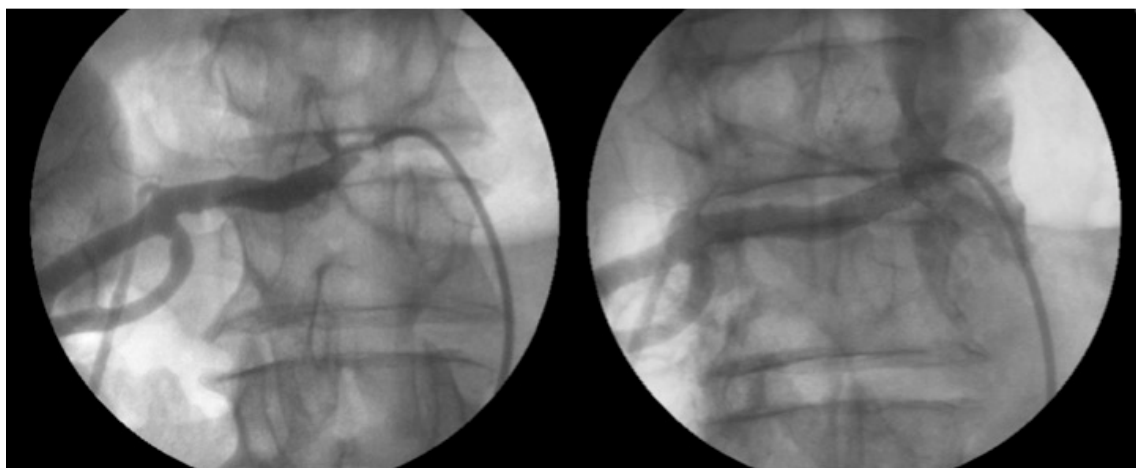


Figura 1. Primeira reestenose intra-stent renal. Angiografias pré e pós-reintervenção, sendo realizado implante de stent coaxial de 7 × 19 mm.

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.

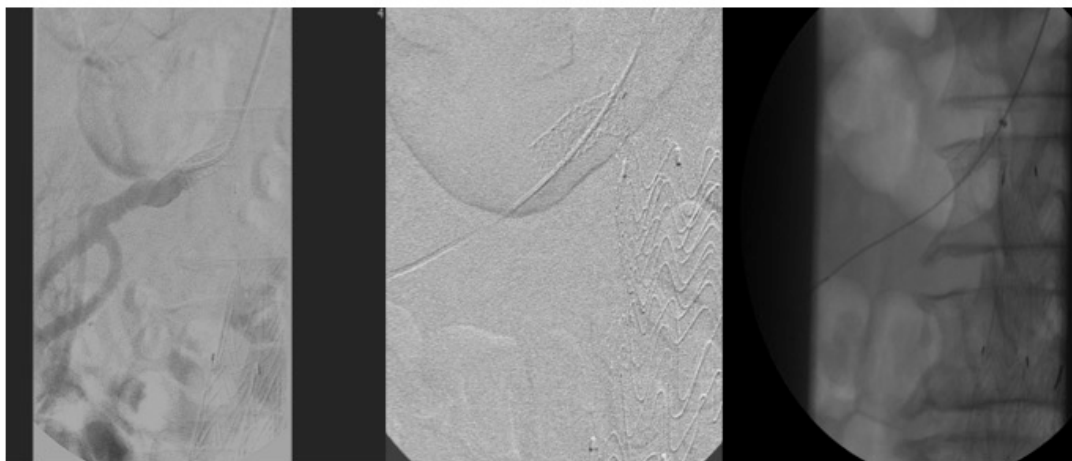


Figura 3. Sequência de acesso para a angioplastia intra-stent com balão com droga. Cateterismo seletivo da renal direita com cateter vertebral 5F 125 cm, transposição da lesão com guia hidrofílico *stiff* 0,035" 260 cm, troca de guia por extra-*stiff* 0,035" 260 cm e progressão de introdutor 6F 90 cm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

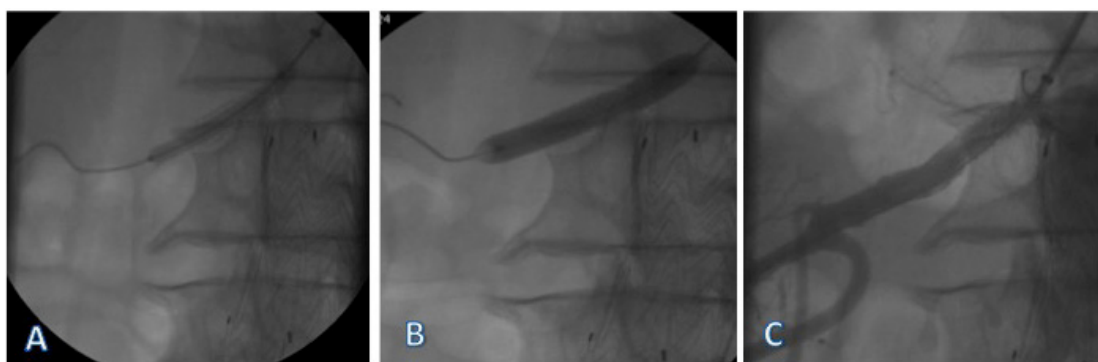


Figura 4. Pré-dilatação da lesão com balão 4 x 40 mm (A) e angioplastia com balão 6 x 40 mm coberto por paclitaxel, com evidência de "cintura" no balão no ponto de maior estenose seguida por expansão completa do balão até sua pressão nominal (B). Angiografia seletiva de controle pós-angioplastia mostrando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

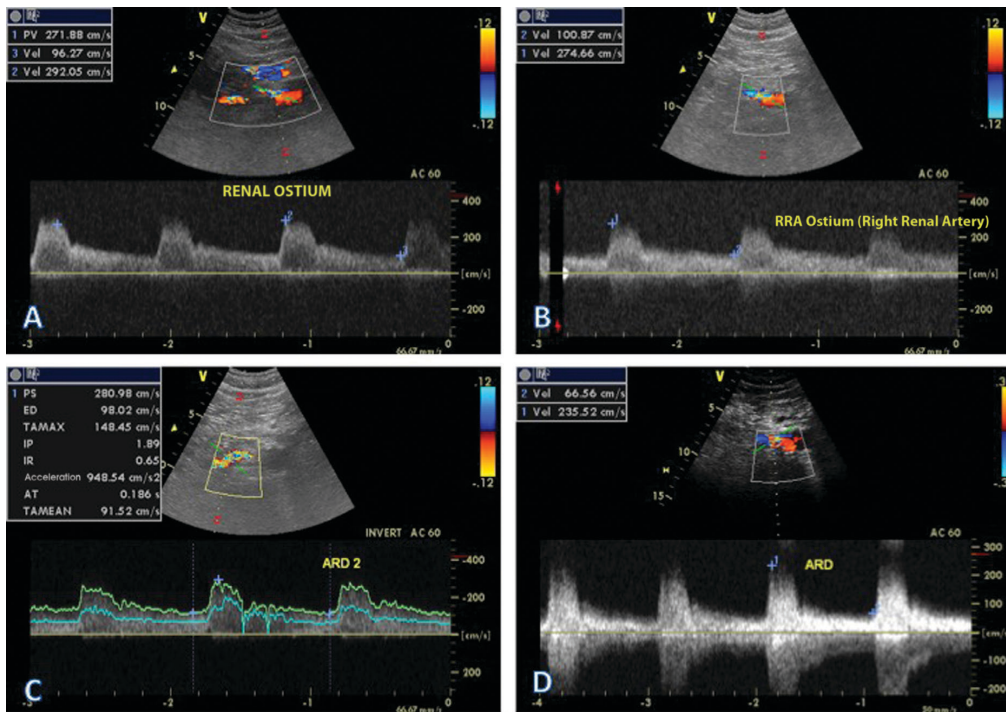


Figura 5. Avaliação periódica através do mapeamento dúplex renal. (A) Exame de 30 dias pós-angioplastia; (B) Exame de 90 dias pós-procedimento; (C) Exame de 6 meses pós-procedimento; (D) Exame de 12 meses pós-procedimento.

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

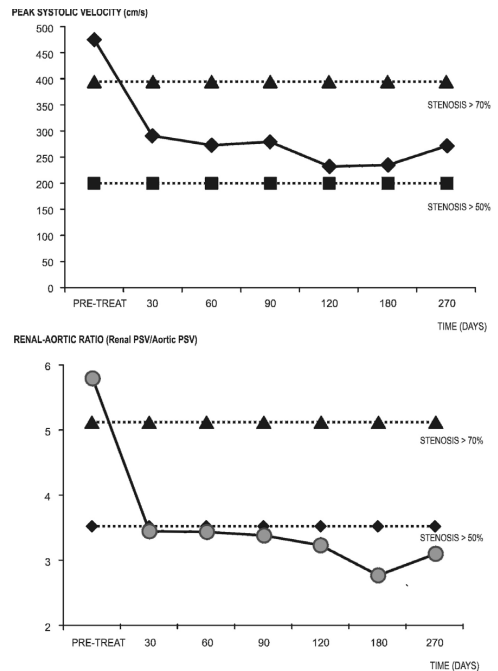


Figura 6. Curvas dos parâmetros Dopplervelocimétricos durante os primeiros 9 meses de seguimento pós-angioplastia. As linhas pontilhadas delimitam a faixa de estenose Dopplervelocimétrica entre 50-70%. Acima, velocidade de pico sistólico (VPS) em centímetros por segundo (cm/s). Abaixo, índice renal-aórtico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

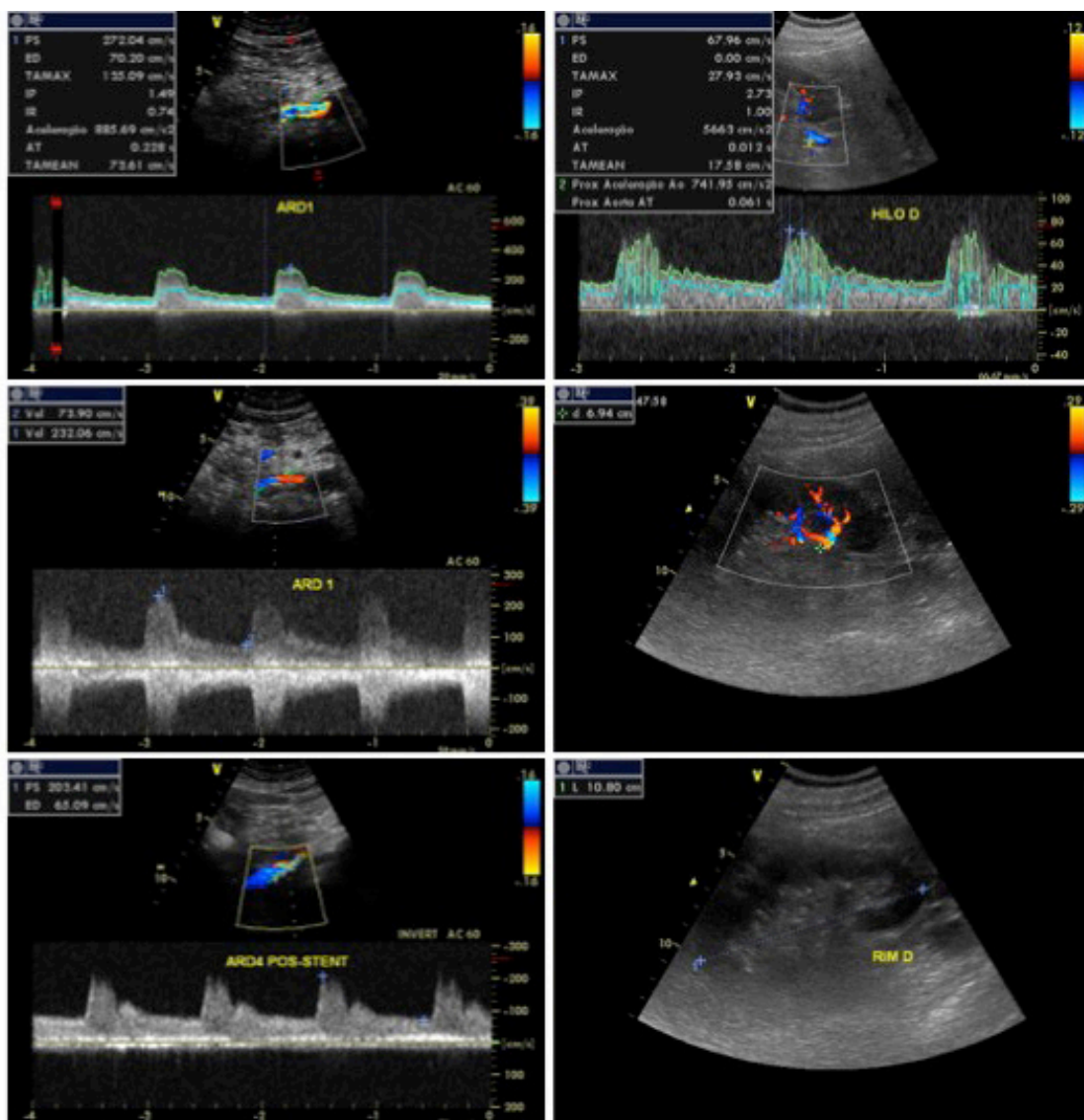


Figura 7. Mapeamento dúplex de artéria renal, hilar e parenquimatosa de controle de 24 meses pós-angioplastia com *drug-coated balloon* (DCB).

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 Vasculare, Angiorradiologia e
Cirurgia Endovascular e Ecografia Vasculare com Doppler; Cirurgião
Vasculare e Endovascular, Hospital das Clínicas de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista (UNESP).

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

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

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

WBY - Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vasculare 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.

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

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

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

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.

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.

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

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: July 26, 2017. Accepted: November 30, 2017.

The study was carried out at Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

INTRODUCTION

Restenosis after angioplasty is the result of interaction between mechanical and biological processes that are initiated after inflation of the balloon: early recoil, negative remodeling, and neointimal proliferation.¹ This limitation was ameliorated by the introduction of metal stents, with which primary renal artery patency rates of 75% at 6 months are observed, compared to 29% after treatment with balloon angioplasty alone.² However, rates of renal in-stent restenosis are in the range 0-40%, with a mean first restenosis rate of around 17% in the majority of studies.^{2,3} One possible treatment for relapses after stent angioplasty is to insert another stent inside the original stent, but repeat restenoses can occur in 36-71.4% of cases.⁴

The development of drug-eluting stents (DES) offered hope of improved results in terms of in-stent stenosis, particularly in small caliber renal arteries, but they require long-duration anti-platelet treatment and maintenance of the metallic structure used to convey the drug.^{5,6} Data on use of DES for treatment of in-stent restenoses are conflicting.⁷ It has been reported that 71% of renal arteries with in-stent stenosis treated with coaxial DES develop restenosis.⁷⁻⁹

Recently, drug-coated balloons (DCBs) have emerged as an alternative option for endovascular interventions.^{10,11} They rapidly transfer antiproliferative drugs to the artery wall, without the need to implant a metallic structure. The promising results of DCBs in clinical studies of a range of arterial territories may support their application in the renal arteries.¹¹ Use of this type of device for renal in-stent restenosis is not included in the manufacturers' recommendations and

has been described as a treatment option in a single case report.¹²

Part I – Clinical situation

The patient was a 68-year-old white male with a history of coronary disease and was in the late postoperative period of myocardial revascularization, with chronic functional exclusion of the left kidney of probable atherosclerotic cause (confirmed by scintigraphy) and > 70% stenosis of the right renal artery, seen on arteriography, that had initially been treated with placement of a 5 × 15 mm chrome-cobalt balloon-expandable stent. He re-presented 7 years later with sudden increases in serum potassium (from 4.6 mg/dL to 6 mg/dL) and serum creatinine (from 1.6 mg/dL to 10.4 mg/dL) and uremia (Ur = 230 mg/dL), requiring temporary hemodialysis for 15 days. The cause of clinical decompensation was diagnosed by selective angiography as > 80% in-stent restenosis. He was once more treated by the Interventional Cardiology Service with placement of a 7 × 19 mm chrome-cobalt balloon-expandable stent inside the original stent (Figure 1), with progressive improvement in creatinine levels, which stabilized at around 1.4 mg/dL after 45 days.

After a further 3 months, he was referred to our Service of Vascular and Endovascular Surgery at Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brazil, for endovascular repair of an infrarenal abdominal aortic aneurysm, which was achieved with no intercurrent complications and without significant increase in creatinine level 72h after the procedure. Intraoperative aortography showed 60% renal in-stent restenosis. He was regular taking three classes of antihypertensive medication plus sporadic use of

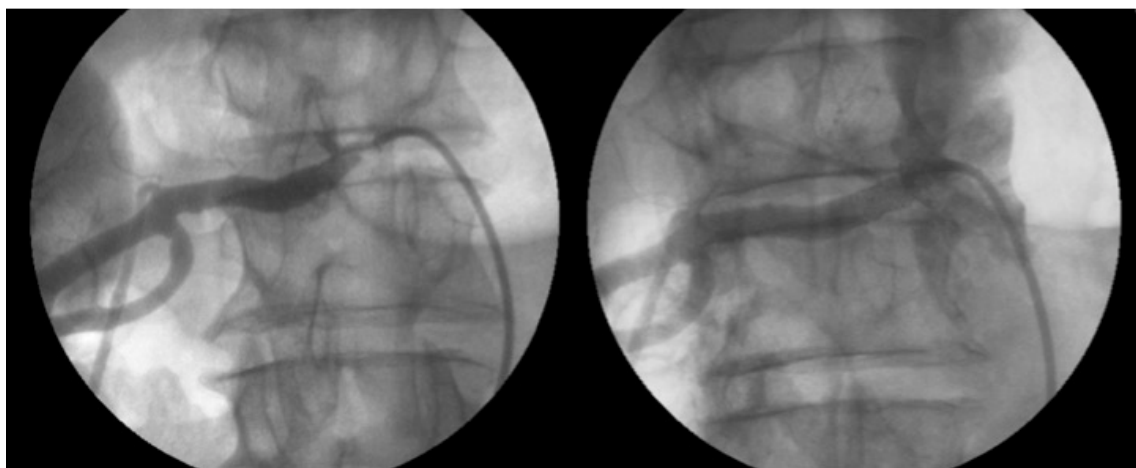


Figure 1. First renal in-stent restenosis. Angiographs before and after the reintervention, in which a 7 × 19 mm stent was fitted coaxially.

clonidine, maintaining a mean systolic pressure of 150 mmHg, according to daily measurements taken at the health center. During follow-up, duplex mapping of the aorta showed that the aortic endoprosthesis was patent and free from leaks and that there was > 70% in-stent restenosis of the right renal artery (peak systolic velocity [PSV] = 475 cm/s, with a renal-aortic ratio [RAR] of 5.8). In view of this situation, the following treatment options were discussed:

- 1 -Kidney autotransplantation
- 2 -Conventional balloon angioplasty
- 3 -Angioplasty with placement of another intra-stent stent
- 4 -Angioplasty with a cutting balloon
- 5 -Angioplasty with placement of a DES
- 6 -Drug-coated balloon angioplasty

Part II – What was done

The patient was prescribed renal arteriography and treatment with a drug-coated balloon. Access was acquired via the left brachial artery and aortography

identified 70% in-stent stenosis (Figure 2). The right renal artery was selectively catheterized with a 5F 125 cm vertebral catheter, the lesion was crossed with a 0.035” 260 cm stiff hydrophilic guidewire, which was then changed for an extra-stiff 0.035” 260 cm guidewire, followed by progression of a 6F 90 cm introducer (Flexor – COOK®, Bloomington, USA), positioned in the vicinity of the emergence of the right renal artery (Figure 3). A 4 × 40 mm balloon (Admiral Xtreme – Medtronic®, Minnesota, USA) was used to pre-dilate the lesion before definitive angioplasty was performed with 6 × 40 mm paclitaxel-covered balloon (Admiral In.pact – Medtronic®, Minnesota, USA), which was inflated to nominal pressure for 90 seconds. The immediate result was 30% residual stenosis, since a central “waist” remained, without significant recoil or other associated problems, and using approximately 40 mL of non-ionic low osmolality iodinated contrast (Figure 4).

At 10 months, the patient exhibited clinical improvement, with blood pressure control confirmed by ambulatory blood pressure monitoring, mean systolic pressure of 130 mmHg, reductions in both classes and doses of antihypertensives (only enalapril 20 mg was maintained), and no abnormalities of creatinine and



Figure 2. Aortography via a brachial access, showing signs of intra-stent hyperplasia, confirming the duplex mapping findings.

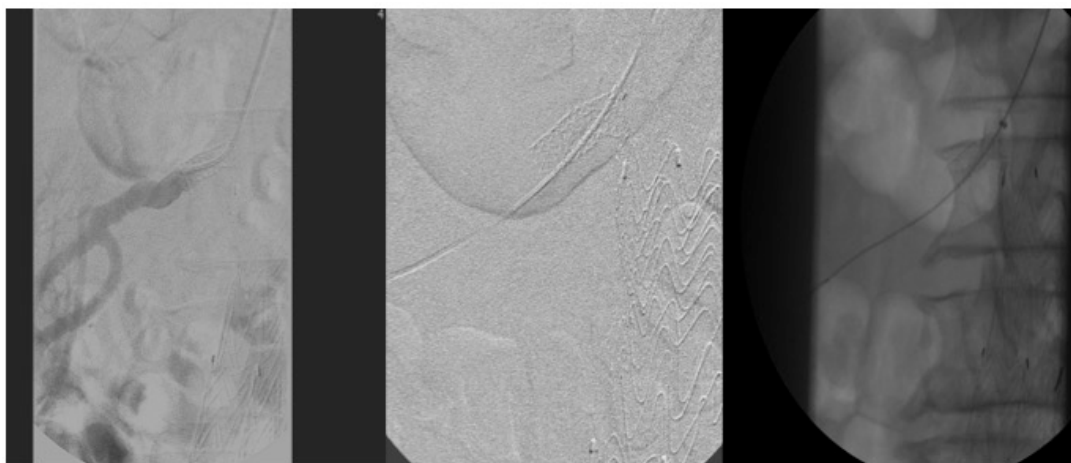


Figure 3. Access sequence for intra-stent drug-coated balloon angioplasty. Selective catheterization of the right renal artery with a 5F 125 cm vertebral catheter, crossing the lesion with a 0.035" 260 cm stiff hydrophilic guidewire, swapping the guidewire for a 0.035" 260 cm extra-stiff, and advancing the 6F 90 cm introducer up to the emergence of the right renal artery.

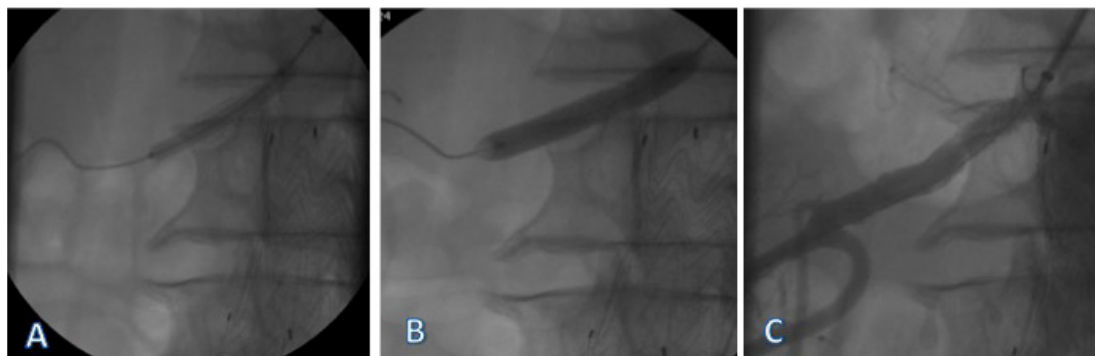


Figure 4. Pre-dilation of the lesion with a 4 × 40 mm balloon (A) and angioplasty with a 6 × 40 mm paclitaxel-covered balloon, with signs of a "waist" in the balloon at the point of greatest stenosis, followed by complete inflation of the balloon up to its nominal pressure (B). Selective angiography for post-angioplasty control, showing residual stenosis of 30-40% (C).

urea levels or of creatinine clearance. Follow-up to 24 months showed that these clinical improvements were maintained and all monthly duplex mapping examinations showed criteria for in-stent stenosis of 50-70% (Figures 5 and 6), according to the criteria described by Chi et al.¹³ (PSV from 225 to 315 cm/s and RAR from 3.12 to 4.66), up to 2014 (Figure 7).

DISCUSSION

Atherosclerotic stenosis of the renal artery occurs in 1-5% of the hypertensive population^{14,15} and has associations with abdominal aortic aneurysms in 20-38% of cases.¹⁵ Despite the initial appeal to invasive treatment of atherosclerotic lesions of the renal arteries, questions are now asked about its true benefits in terms of preventing progression of chronic kidney disease and for real control of blood

pressure levels.¹⁶⁻¹⁹ In the case described here, the indication for angioplasty derived from the need for renal revascularization to treat atherosclerotic disease involving the only kidney.²⁰

Restenosis after angioplasty is a limitation of the percutaneous revascularization technique, irrespective of whether stents are used.¹⁶⁻²¹ A meta-analysis found a restenosis rate of 26% after balloon angioplasty and 17% after angioplasty with stents,³ which supports the use of primary stenting (class I) for ostial stenosis of the renal artery, when the indications for endovascular intervention are respected. Restenosis rates after renal stent angioplasty with satisfactory initial results varied in the range of 6-40%, depending on the diameter of the vessel treated, the characteristics of the lesion, and the patient's comorbidities.^{2,3,8} Another possible reason for progression of the renal in-stent stenosis in the case

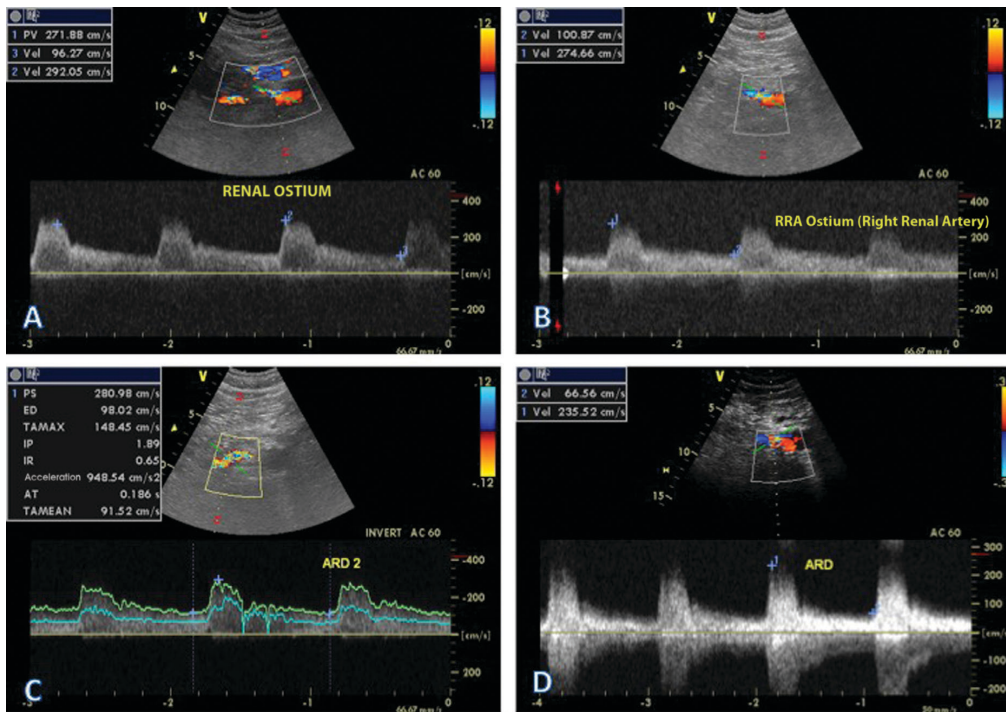


Figure 5. Periodic assessments with renal duplex mapping. (A) Examination at 30 days after angioplasty; (B) Examination at 90 days after the procedure; (C) Examination at 6 months after the procedure; (D) Examination at 12 months after the procedure.

described could have been the endovascular aortic aneurysm repair that the patient had undergone.^{14,20} However, it is devices with transrenal attachment that can be related to progression of stenosis. In this case, the endoprosthesis used to repair the aneurysm is based on infrarenal attachment.

In-stent restenosis of the renal artery of the only kidney with preserved function is a severe complication in renal angioplasty and should be treated promptly.¹² There is no consensus on the best treatment for in-stent renal restenosis, but balloon angioplasty should be attempted first.⁸ There are descriptions of use of cutting balloons, cryoplasty and fitting of a new stent within the first one, even though there is no good evidence for their use and they are not durable options for treatment of these lesions. There are also descriptions of treatment using drug-eluting stents;^{8,22,23} but their use for in-stent restenoses has produced conflicting results and the superposition of metal meshes can cause excessive neointimal proliferation.⁵⁻⁷

In this context, drug-coated balloons are an interesting option. This technology can transfer antiproliferative drugs to the artery wall in a short period of time and does not require implantation of a carrier system.¹⁰ The fact that the drug is rapidly brought into contact with the endothelial surface promotes faster vascular healing and reduces the localized inflammatory process.

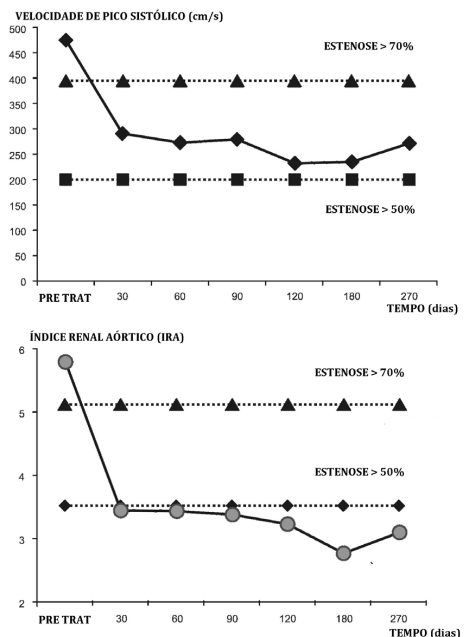


Figure 6. Curves for Doppler velocity measurement parameters over the first 9 months of post-angioplasty follow-up. Dotted lines indicate the 50-70% stenosis range, according to Doppler velocity measurement. Above, peak systolic velocity (PSV) in centimeters per second (cm/s). Below, renal-aortic ratio (RAR), obtained by dividing the PSV measured at the renal artery by the PSV at the suprarenal aorta.

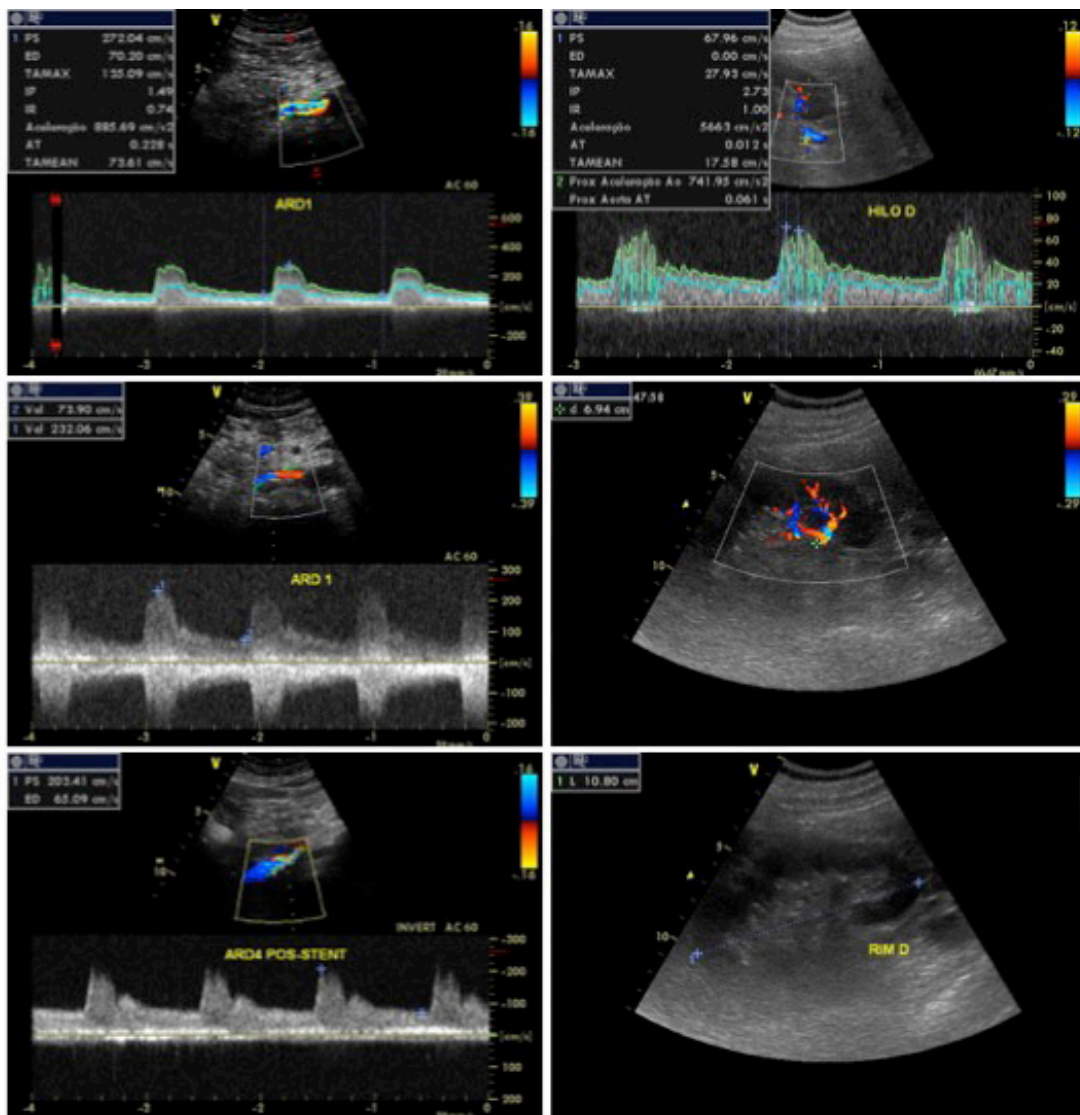


Figure 7. Duplex mapping of renal artery, hilum, and parenchyma for control at 24 months post angioplasty with drug-coated balloon (DCB).

Surgeons’ familiarity with angioplasty balloons and the current availability of clinically safe and effective antiproliferative drugs enables their use with safety in a range of arterial territories.¹⁰

Paclitaxel is the antiproliferative agent that has been investigated in the greatest number of studies of drug-coated balloons. This drug is derived from the bark of a tree native to the Pacific (*Taxus brevifolia*), is rapidly absorbed through the cell membrane, because it is highly lipophilic, and is active by through bonding to the beta subunit of tubulin, which inhibits microtubule function. This causes structural modification of the cytoskeleton of smooth muscle cells, changing cellular proliferation and migration

for approximately 14 days, without cytotoxicity or rebound effect.^{10,24} In small-scale randomized clinical trials, paclitaxel-covered balloons reduced restenosis rates in patients with in-stent coronary stenosis and in femoropopliteal lesions.^{24,25}

Despite observation of satisfactory results from use of DCBs in a range of territories, doubts remain with relation to widespread use. It is not known with certainty whether the technique is applicable to treatment of surfaces that have been manipulated previously, such as endarterectomy or intra-stent areas and the possibility of distal distribution of the drug or the impact this would have on visceral territories have not been investigated.¹² However, the

low rates of complications related to these procedures suggest that they can be employed in cardiovascular interventions, with potential applications in the renal arteries, hemodialysis fistulae, venous territories, and even percutaneous valvoplasties.^{9,10}

In the case described here, in view of the multiple manipulations the renal artery had already undergone, the necessity of the intervention, and the possibility of employing drug-covered balloons in the renal arteries and the intra-stent surface, we considered that using DCB could be a less invasive method to treat a complex situation. Over the course of short-term follow-up, the patient exhibited clinical benefits and his quality of life was improved by the treatment. The results achieved with DCBs in other territories and this isolated experience could contribute to suggesting that these devices have applications for renal in-stent restenosis.

■ REFERENCES

- 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, Aburhama 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):19-23. <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.

Correspondence

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.: +55 (14) 3811-6305
E-mail: rgibin@fmb.unesp.br; rgibin@uol.com.br

Author information

RGJ and REFP - Board-certified in Vascular Surgery, Endovascular Surgery, and Doppler Vascular Ultrasound; Vascular and endovascular surgeon, Hospital das Clínicas de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).
MLS, RM and MB - Assistant professor of Vascular and Endovascular Surgery, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).
RAY - Collaborating professor of Vascular and Endovascular Surgery, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).
JVOM - Tenured adjunct professor of Vascular and Endovascular Surgery, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).
WBY - Full professor of Vascular and Endovascular Surgery, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Author contributions

Conception and design: RGJ, MLS, WBY
Analysis and interpretation: RGJ, MLS, WBY
Data collection: RGJ, MB
Writing the article: RGJ, WBY
Critical revision of the article: RGJ, WBY, HAR, MLS, RM
Final approval of the article*: RGJ, MLS, RM, MB, HAR, WBY
Statistical analysis: N/A.
Overall responsibility: RGJ

*All authors have read and approved of the final version of the article submitted to J Vasc Bras.