

# Aplicações do Balão Farmacológico na Doença Arterial Coronária

Guilherme Rafael Sant'Anna Athayde<sup>1</sup>, Thalles Oliveira Gomes<sup>2</sup>, Júlio César Borges<sup>3</sup>,  
Eduardo Kei Marquesine Washizu<sup>1</sup>, Ari Mandil<sup>4</sup>, Jamil Abdalla Saad<sup>4</sup>,  
Maria do Carmo Pereira Nunes<sup>1</sup>, Bruno Ramos Nascimento<sup>1</sup>

## RESUMO

As estratégias de revascularização percutânea evoluíram significativamente nas últimas décadas. No entanto, toda nova tecnologia apresenta um benefício sobre a anterior, mas traz consigo também novos riscos. A hiperplasia neointimal, associada aos stents não farmacológicos, e a endotelização tardia das hastes e reação inflamatória vascular ao polímero, associada aos stents farmacológicos, são exemplos dessa premissa. Os balões farmacológicos foram desenvolvidos com o racional de modular a hiperplasia neointimal após a intervenção e de não suscitar os problemas tardios relacionados aos stents com eluição de fármacos antiproliferativos. No entanto, as evidências e as recomendações para sua utilização ainda não foram adequadamente definidas. Esta revisão objetiva apresentar e caracterizar os tipos de balão farmacológico disponíveis no mercado mundial, fazendo uma revisão dos estudos mais relevantes presentes na literatura sobre seu uso nos diversos cenários clínicos e descrever as principais indicações e atuais recomendações para seu uso.

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

## ABSTRACT

### Applications of the Drug-Eluting Balloon in Coronary Artery Disease

Percutaneous revascularization strategies have evolved significantly in the past decades. However, every new technology has advantages over the previous ones, but also carries new risks. Neointimal hyperplasia, associated with bare metal stents, and delayed strut endothelialization and vascular inflammatory reaction to the polymer, associated with drug-eluting stents, are examples of this premise. Drug-eluting balloons were developed with the aim to modulate neointimal hyperplasia after intervention, avoiding the late risks associated to drug-eluting stents. However, the evidence and recommendations for their use have not been adequately defined. This review aims to present and characterize the different types of drug-eluting balloons commercially available worldwide, reviewing the most relevant studies in the literature in different clinical scenarios and describe the main indications and recommendations for their use.

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

**A**ngioplastia coronariana por balão foi realizada pela primeira vez por Andreas Gruentzig, em 1977.<sup>1</sup> Apesar de revolucionário, o procedimento não estava isento de riscos. Os balões utilizados podiam provocar dissecação do vaso e sua oclusão aguda, com eventual necessidade de revascularização cirúrgica de urgência, além de estarem associados aos fenômenos de recolhimento elástico e remodelamento negativo, principais responsáveis pelos elevados índices de reestenose coronária, que ocorriam em 30 a 40% dos casos.<sup>2</sup>

Ao final da década de 1980, os stents convencionais (BMS, sigla do inglês *bare metal stents*) surgiram como uma alternativa ao balão. Esses dispositivos eram capazes de selar dissecções do vaso, evitando as catastróficas complicações agudas da angioplastia com balão, e contrapõem os principais fenômenos mecânicos até então relacionados à reestenose.<sup>3</sup> Entretanto, a resposta cicatricial ao barotrauma levava, por vezes, à hiperplasia neointimal exagerada, substrato das reestenoses intra-stent, que incidiam em 20 a 30% dos casos.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Nossa Senhora de Fátima, Patos de Minas, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto do Coração de Patrocínio, Patrocínio, MG, Brasil.

<sup>4</sup> Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil.

**Correspondência:** Bruno Ramos Nascimento. Rua Tenente Garro, 137/1.202 – Santa Efigênia – CEP: 30240-360 – Belo Horizonte, MG, Brasil  
E-mail: ramosnas@gmail.com

Recebido em: 1/7/2014 • Aceito em: 29/9/2014

Nos últimos 15 anos, o advento dos stents farmacológicos (DES, *drug-eluting stents*), com eluição de fármacos inibidores da hiperplasia neointimal, associou os benefícios do suporte mecânico, oferecido pelas plataformas convencionais, aos efeitos antiproliferativos, reduzindo as taxas de reestenose para valores < 10%.<sup>5</sup> No entanto, as taxas de trombose tardia e muito tardia observadas com as primeiras gerações de DES – devido ao retardo na endotelização das hastes e à reação inflamatória local induzida pelos polímeros – foram causas de preocupação. Além disso, a necessidade de terapia antiplaquetária dupla prolongada trouxe consigo o potencial aumento do risco de sangramento e dificuldades para a realização de cirurgias não cardíacas.<sup>6</sup>

Nos últimos anos, vêm-se buscando alternativas que permitam a entrega de fármacos antiproliferativos ao endotélio vascular sem a permanência a longo prazo de estruturas potencialmente associadas a efeitos indesejáveis.<sup>7</sup> Alguns desses dispositivos são os DES com polímeros bioabsorvíveis, os DES sem polímeros, os suportes intravasculares absorvíveis e os balões farmacológicos (DEB, *drug-eluting balloons*). Alguns deles já são aprovados para uso clínico, enquanto outros ainda são objeto de investigação, sendo liberados para uso em situações específicas.

Esta revisão da literatura objetivou discutir um pouco mais detalhadamente sobre os DEB, sobretudo em relação à sua composição, plataformas atualmente disponíveis, indicações e eventuais problemas, além dos resultados dos principais estudos clínicos que empregaram esses dispositivos em diferentes situações até o momento.

## RACIONAL DOS BALÕES FARMACOLÓGICOS

Do ponto de vista fisiopatológico, os DEB tentam manter os benefícios dos DES, buscando minimizar alguns de seus eventuais problemas.<sup>7</sup> Suas principais vantagens são: (1) a entrega rápida e homogênea do fármaco antiproliferativo para a parede do vaso, que é absorvido e tem efeito prolongado, atenuando o processo de hiperplasia neointimal (mantém a eficácia dos DES); (2) a ausência de polímero, que pode reduzir ou eliminar a reação inflamatória vascular, que está diretamente ligada aos eventos de trombose muito tardia; (3) a ausência da plataforma metálica; (4) o menor perfil do dispositivo e maior navegabilidade, podendo alcançar lesões em vasos menos calibrosos, tortuosos e calcificados; e (5) a necessidade de terapia antiplaquetária dupla por menor tempo.<sup>7</sup>

Por outro lado, a ausência de uma malha metálica pode trazer potenciais desvantagens. Os DEB não são capazes de conter as dissecções tão eficientemente, e o implante de um BMS de resgate para tratamento de suas complicações é uma estratégia que ainda necessita investigação adicional. Além disso, o fenômeno de recolhimento elástico agudo não é evitado e há dúvidas se a aplicação desses dispositivos é capaz de controlar o remodelamento negativo tardio.

## TIPOS DE BALÃO FARMACOLÓGICO

As evidências disponíveis mostram que o fármaco mais eficaz utilizado com a tecnologia dos DEB é o paclitaxel. Isso se deve à sua significativa lipofilia, que permite distribuição mais homogênea na parede do vaso, bem como uma absorção rápida e a duração do efeito, que pode se estender por vários dias. Em relação à liberação do fármaco, há diversos tipos de tecnologia propostos para a entrega do fármaco à parede do vaso.<sup>8</sup>

Os primeiros DEBs disponíveis foram o Paccocath® (Bayer AG, Leverkusen, Alemanha) e o SeQuent Please® (B. Braun Melsungen, Berlim, Alemanha). Nessas plataformas, o paclitaxel (3 mg/mm<sup>2</sup>) é misturado ao carreador do fármaco, um contraste hidrofílico iodado, iopromide, que é aplicado à superfície do balão. O contraste aumenta a solubilidade do fármaco, facilitando sua transferência para a parede do vaso. Uma pré-dilatação da lesão é realizada com balão convencional 0,5 mm menor do que o escolhido para o DEB. O tempo recomendado de insuflação do DEB é de 60 segundos.<sup>8</sup>

Um segundo tipo de DEB foi o In.Pact Falcon® (Invatec, Roncadelle, Itália). Nele, o paclitaxel (3 mg/mm<sup>2</sup>) é liberado por uma molécula espaçadora hidrofílica, a ureia, que recobre o balão. O tempo total de eluição do fármaco para a parede do vaso foi reduzido para 30 a 60 segundos.

O terceiro tipo foi o DIOR® (Eurocor, Bonn, Alemanha). Nesse dispositivo, o fármaco é combinado com uma resina hidrofílica que, em contato com os tecidos, abre sua estrutura, permitindo uma liberação rápida do paclitaxel, induzida pelo balão insuflado. O balão vem dobrado de modo a evitar que o antiproliferativo se perca durante a navegação. Todo o paclitaxel (3 mg/mm<sup>2</sup>) é entregue em uma única insuflação de 60 segundos<sup>8</sup> (Quadro 1).

## DADOS PRÉ-CLÍNICOS

### Farmacocinética

Estudos pré-clínicos demonstraram que, quando as células são expostas ao paclitaxel, o fármaco é retido por até 6 dias, e uma única dose é suficiente para manter os efeitos antiproliferativos por até 14 dias.<sup>9,10</sup> Em um modelo porcino, uma insuflação prolongada do DEB fez com que cerca de 90% do fármaco fosse entregue à parede do vaso e, após 1 hora, cerca de 10 a 15% do mesmo ainda permanecia no local, indicando sua rápida transferência para o endotélio e retenção prolongada.<sup>11</sup>

### Farmacodinâmica

Estudos com DEB em modelos animais mostraram redução da área de hiperplasia neointimal ao redor de 60%<sup>11-13</sup> com diminuição significativa do diâmetro de estenose e da perda luminal tardia. Demonstrou-se também que a insuflação única e rápida produz os mes-

**QUADRO 1**  
**Principais tipos de balão farmacológico e suas características.**

Tipo de balão	Fabricante (país)	Princípio	Caraterísticas
Paccocath® SeQuent Please®	Bayer AG (Alemanha) B. Braun (Alemanha)	Paclitaxel misturado a contraste hidrofílico, aplicado à superfície do balão	80% do antiproliferativo é transferido ao segmento de vaso tratado (10 a 15% na primeira insuflação)
In.Pact Falcon®	Invatec (Itália)	Paclitaxel é liberado de um excipiente natural, hidrofílico, que recobre o balão	Tempo total de eluição mais rápido (uma insuflação de 30 a 60 segundos)
DIOR®	Eurocor (Alemanha)	Paclitaxel é combinado com matriz hidrofílica, que, em contato com os tecidos, abre sua estrutura e permite liberação rápida do fármaco, induzida pela insuflação do balão	Liberação da droga em única insuflação prolongada (60 segundos) ou liberação parcelada em insuflações rápidas

mos efeitos de múltiplas insuflações prolongadas.<sup>14</sup> Um trabalho inicial em modelo experimental mostrou que o balão Paccocath® foi superior ao DIOR®, em relação à inibição da proliferação neointimal.<sup>15</sup>

### PRINCIPAIS ESTUDOS CLÍNICOS COM BALÕES FARMACOLÓGICOS

#### Reestenose intra-stent

O estudo PACCOCATH ISR I (*Paclitaxel-Coated Balloon Catheter for In-Stent Restenosis*), randomizado, duplo-cego e multicêntrico incluiu pacientes com angina estável ou instável, e lesão única reestenótica. Foram aleatorizados 52 pacientes em proporção 1:1 para o tratamento com angioplastia com DEB (Paccocath®) ou balão convencional. Os desfechos analisados foram a perda luminal tardia no segmento tratado aos 6 meses (desfecho primário) e a reestenose binária aos 6 meses e eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) aos 12 meses (desfechos secundários). A perda luminal tardia foi significativamente menor no grupo DEB (0,03 ± 0,48 mm vs. 0,74 ± 0,86 mm;  $p = 0,002$ ). Esse grupo mostrou também menores taxas de reestenose binária (5% vs. 43%;  $p = 0,002$ ) e MACE (4% vs. 31%;  $p = 0,02$ ).<sup>16</sup>

O estudo PACCOCATH ISR I foi estendido por meio do acréscimo de um grupo randomizado (ISR II), tendo todos os pacientes sido acompanhados por 2 anos. Um total de 108 pacientes foi incluído e os resultados da análise agrupada confirmaram os achados dos estudos individuais. Houve menor perda luminal tardia (0,11 ± 0,45 vs. 0,81 ± 0,79 mm;  $p < 0,001$ ) e taxa de reestenose binária (6% vs. 51%;  $p < 0,001$ ) aos 6 meses, e menor taxa de revascularização de lesão-alvo aos 12 meses (4% vs. 37%;  $p = 0,001$ ) e MACE aos 24 meses (11% vs. 46%;  $p = 0,001$ ) no grupo DEB.<sup>17</sup>

Foram publicados dados do seguimento clínico de 5 anos dos pacientes randomizados nos estudos PACCOCATH ISR I e II. Durante esse período, houve incidência cumulativa significativamente menor de MACE no grupo submetido a tratamento com DEB (27,8% vs.

59,3%;  $p = 0,009$ ) devido, sobretudo, à redução na taxa de revascularização de lesão-alvo (9,3% vs. 38,9%;  $p = 0,004$ ).<sup>18</sup>

O estudo PEPCAD II ISR (*Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis*), prospectivo, randomizado e multicêntrico avaliou a segurança e a eficácia do balão farmacológico SeQuent Please® vs. o stent Taxus® em pacientes com reestenose de BMS. Foram incluídos 131 indivíduos e os desfechos analisados foram a perda luminal tardia em 6 meses (objetivo primário), e a taxa de reestenose binária, e MACE aos 6 meses, em 1 e em 3 anos (objetivos secundários). A perda luminal tardia foi significativamente menor com o SeQuent Please® (0,17 ± 0,42 mm vs. 0,38 ± 0,61 mm;  $p = 0,032$ ), assim como a taxa de reestenose binária (7% vs. 20,3%;  $p = 0,06$ ). Aos 36 meses, a taxa de MACE foi numericamente maior no grupo Taxus® (9,1% vs. 18,5%;  $p = 0,14$ ), devido à maior taxa de revascularização de lesão-alvo (6,2% vs. 15,4%;  $p = 0,10$ ).<sup>19</sup>

Habara et al.<sup>20</sup> conduziram, no Japão, um estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico, que incluiu 50 pacientes com reestenose de stent com eluição de sirolimus, com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com DEB (SeQuent Please®) vs. o balão convencional. O desfecho primário avaliado foi a perda luminal tardia no seguimento angiográfico de 6 meses, sendo a reestenose binária e a taxa de MACE aos 6 meses os desfechos secundários. No seguimento angiográfico, obtido em 94% dos pacientes, a perda luminal tardia foi menor no grupo DEB (0,18 ± 0,45 mm vs. 0,72 ± 0,55 mm;  $p = 0,001$ ). As taxas de reestenose recorrente (8,7% vs. 62,5%;  $p = 0,0001$ ) e de revascularização de lesão-alvo (4,3% vs. 41,7%;  $p = 0,003$ ) também foram menores no grupo DEB, que exibiu maior sobrevida livre de MACE (96% vs. 60%;  $p = 0,005$ ).<sup>20</sup>

Com características semelhantes do estudo anterior, mas com número amostral maior, o estudo PEPCAD-DES (*Treatment of DES-In-Stent Restenosis With SeQuent®*

*Please Paclitaxel Eluting PTCA Catheter*), prospectivo, multicêntrico e randomizado, conduzido na Alemanha, incluiu 110 pacientes com indicação de tratamento de reestenose de DES (Cypher®, Yukon®, Xience® ou Taxus®), com o objetivo de comparar os resultados da angioplastia com DEB (SeQuent Please®) e da angioplastia com balão convencional. O desfecho primário avaliado foi a perda luminal tardia aos 6 meses, e o desfecho secundário foi um combinado de morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM) atribuído ao vaso-alvo, ou revascularização da lesão-alvo. Não foram observadas diferenças nas características basais ou de procedimento dos pacientes, e o reestudo angiográfico foi obtido em 91% dos casos, com resultados similares aos do estudo anterior: o DEB foi superior ao balão convencional, com perda luminal tardia de  $0,43 \pm 0,61$  mm vs.  $1,03 \pm 0,77$  mm ( $p < 0,001$ ), menor reestenose (17,2% vs. 58,1%;  $p < 0,001$ ) e sua superioridade foi também observada no desfecho clínico combinado (16,7% vs. 50%;  $p < 0,001$ ).<sup>21</sup>

O estudo ISAR-DESIRE 3, randomizado, aberto e multicêntrico, conduzido na Alemanha, comparou o tratamento de reestenose de stents com eluição de fármacos da família “limus” com DEB (SeQuent Please®), stent com eluição de paclitaxel ou balão convencional (1:1:1). Incluiu 402 pacientes e o desfecho primário analisado foi o diâmetro de estenose no seguimento angiográfico em 6 a 8 meses, obtido em 84% dos pacientes. Observou-se que o DEB foi não inferior ao DES em relação ao diâmetro de estenose ( $38,0 \pm 21,5\%$  vs.  $37,4 \pm 21,8\%$ ,  $p$  para não inferioridade = 0,007). Essas duas estratégias foram superiores ao balão convencional ( $54,1 \pm 25,0\%$ ,  $p$  para superioridade  $< 0,0001$ , para ambas as comparações). As incidências de morte, IAM ou trombose do stent foram similares entre os grupos.<sup>22</sup>

O estudo RIBS V (*Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting Balloon vs. Everolimus-eluting Stent*), prospectivo, randomizado, aberto e multicêntrico incluiu 189 pacientes na Espanha, com o objetivo de comparar os resultados do DEB (SeQuent Please®) com o stent com eluição de everolimus (Xience Prime®) para tratamento da reestenose intra-stent de BMS. O desfecho primário foi o diâmetro luminal mínimo no reestudo de 9 meses, realizado em 92% dos pacientes. No grupo DES, houve 100% de sucesso no implante do stent e, no grupo DEB, 8% dos pacientes necessitaram implante de stent após resultado subótimo do DEB. No grupo DES, observou-se maior diâmetro luminal mínimo ( $2,36 \pm 0,6$  mm vs.  $2,01 \pm 0,6$  mm;  $p < 0,001$ ), além de menor porcentual do diâmetro de estenose ( $13 \pm 17\%$  vs.  $25 \pm 20\%$ ;  $p < 0,001$ ) e maior ganho luminal líquido ( $1,41 \pm 0,6$  mm vs.  $0,99 \pm 0,6$  mm;  $p < 0,001$ ). No entanto, a perda luminal tardia ( $0,04 \pm 0,5$  mm vs.  $0,14 \pm 0,5$  mm;  $p = 0,14$ ) e a reestenose binária (4,7% vs. 9,5%;  $p = 0,22$ ) foram baixas e similares entre os grupos. Os eventos clínicos combinados (morte cardíaca, IAM e revascularização do vaso-alvo; 6% vs. 8%;  $p = 0,60$ ) e a necessidade de

revascularização do vaso-alvo (2% vs. 6%;  $p = 0,17$ ) foram semelhantes nos dois grupos. Apesar da vantagem do DES nos desfechos angiográficos, tanto o DES como o DEB proporcionaram resultados clínicos satisfatórios, com baixa taxa de recorrências clínicas e angiográficas.<sup>23</sup>

Metanálise com 801 pacientes reuniu cinco estudos que avaliaram o DEB no tratamento de reestenose intra-stent: dois deles comparando o DEB com o stent Taxus® (um braço do ISAR DESIRE 3 e o PEPCAD 2 ISR) e os outros três comparando DEB com angioplastia com balão (Habara et al.<sup>20</sup> PACCOCATH e o PEPCAD DES). Os desfechos analisados foram MACE, mortalidade, IAM, revascularização de lesão-alvo, reestenose no segmento tratado e trombose do stent. O DEB foi superior ao seu comparador (balão convencional ou Taxus®) em relação aos MACE (risco relativo – RR = 0,46; intervalo de confiança de 95% – IC 95% 0,31-0,70;  $p < 0,001$ ), sobretudo devido à redução de revascularização da lesão-alvo (RR = 0,34; IC 95% 0,16-0,73;  $p = 0,006$ ). Os DEB estiveram também associados a menores índices de reestenose no segmento (RR = 0,28; IC 95% 0,14-0,58;  $p < 0,001$ ) e menor perda luminal tardia (diferença média de -0,38 mm; IC 95% -0,60 -0,15 mm;  $p = 0,001$ ). Observaram-se, ainda, redução da mortalidade (RR = 0,48; IC 95% 0,24 0,95;  $p = 0,034$ ) e redução não significativa de IAM (RR = 0,68; IC 95% 0,32 1,48;  $p = 0,337$ ). A trombose de stent foi muito rara, uma em cada braço, não tendo sido observada diferença entre os grupos (RR = 1,12; IC 95% 0,23 5,50;  $p = 0,891$ ). A análise de subgrupos mostrou que o benefício do DEB foi maior em relação ao controle nos pacientes com reestenose de BMS, enquanto que o efeito foi menor nos pacientes com reestenose de DES.<sup>7</sup>

### Lesões de novo

De forma geral, as evidências para o uso do DEB em lesões *de novo* são mais escassas na literatura, em comparação aos dados de sua aplicação na reestenose intra-stent.

O PEPCAD I (*The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter to Treat Small Vessel*) foi um registro multicêntrico, não randomizado, que incluiu 120 pacientes submetidos à angioplastia com DEB SeQuent Please® e, quando necessário, implante de BMS, para lesões *de novo*, com extensão  $< 22$  mm, em vasos de pequeno calibre (2,25 a 2,8 mm). Os desfechos analisados foram a perda luminal tardia na avaliação angiográfica de 6 meses (primário) e as taxas de reestenose binária e MACE aos 12 meses (secundários). Os pacientes tratados somente com o DEB tiveram um resultado mais favorável, com perda luminal tardia aos 6 meses de  $0,16 \pm 0,38$  mm e taxa de reestenose de 6%, enquanto que aqueles que necessitaram de implante de BMS tiveram perda luminal de  $0,62 \pm 0,73$  mm e taxa de reestenose de 45%. As taxas de MACE, aos 12 meses, foram de 6,1% para DEB e de 37,5% para DEB + BMS, principal-

mente devido à necessidade de revascularização da lesão-alvo 5,0% vs. 28,0% ( $p = 0,0005$ ).<sup>24</sup>

O PICCOLETO (*Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels*) foi um estudo randomizado, aberto, de não inferioridade, conduzido na Itália, com o objetivo de comparar os resultados de angioplastia com balão farmacológico (DIOR®,  $n = 29$ ) e angioplastia com implante de DES (Taxus®,  $n = 28$ ) em pacientes com angina estável ou instável, e lesões *de novo*, em vasos de fino calibre ( $\leq 2,75$  mm). O desfecho primário foi o percentual de estenose na avaliação angiográfica de 6 meses, e os desfechos secundários foram a reestenose binária e MACE aos 9 meses. O estudo foi interrompido após a inclusão de dois terços da amostra, devido à clara superioridade do grupo Taxus®, no qual o percentual de estenose foi menor (43,6% vs. 24,3%;  $p = 0,029$ ). Os desfechos secundários também favoreceram o grupo do DES, com reestenose binária (32,1% vs. 10,3%,  $p = 0,043$ ) e MACE (35,7% vs. 13,8%  $p = 0,054$ ) menores.<sup>25</sup>

O DEBIUT (*Drug-Eluting Balloon in Bifurcation Utrecht*) foi um estudo piloto, prospectivo, que objetivou testar a eficácia e a segurança do DEB DIOR® em 20 pacientes com lesões *de novo* em bifurcações. Foi realizada angioplastia com balão DIOR® nos ramos principal e lateral e, quando necessário, foi implantado BMS no ramo principal (19 stents/20 lesões). Nenhum stent foi implantado no ramo lateral. Não ocorreram MACE nos 4 meses de acompanhamento. Não foram reportados os dados angiográficos.<sup>26</sup>

### Síndromes coronarianas agudas

Besic et al.<sup>27</sup> conduziram um estudo prospectivo, unicêntrico, que comparou a abordagem de lesões culpadas em pacientes na vigência de síndromes coronarianas agudas sem supradesnivelamento de ST com implante de BMS, seguido de pós-dilatação com balão farmacológico (Elutax®, nos primeiros casos, e SeQuent Please®, nos subsequentes;  $n = 44$ ) vs. implante de BMS ( $n = 41$ ). Os desfechos analisados em 6 meses foram a reestenose intra-stent e perda luminal tardia (primários), e a necessidade de revascularização de lesão-alvo, trombose de stent e novo episódio de síndrome coronariana aguda (secundários). O grupo BMS + DEB apresentou menor perda luminal tardia 0,22 mm (0,00 a 2,35 mm) vs. 0,68 mm (0,00 a 2,15 mm), com  $p = 0,002$ , mas não houve diferença nas taxas de reestenose binária (17,1% vs. 22,7%;  $p = 0,593$ ) ou MACE (24,4% vs. 29,5%;  $p = 0,835$ ). Um paciente teve uma trombose de stent subaguda no grupo BMS + DEB.<sup>27</sup>

O DEB-AMI (*Drug-eluting Balloon in Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction*) foi um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado, que objetivou comparar os resultados angiográficos, funcionais e clínicos de três estratégias no tratamento do IAM com supradesnivelamento de ST: implante de BMS, pré-dilatação com DEB seguido de implante de BMS (DEB + BMS)

e implante de DES. Foram incluídos 150 pacientes, com menos de 12 horas de sintomas, lesão na artéria culpada e restauração de fluxo anterógrado > TIMI 1 após tromboaspiração, sem características clínicas e angiográficas que sugerissem alto risco de reestenose. Os desfechos analisados foram a perda luminal tardia intra-stent (primário), e a taxas de reestenose binária e MACE (secundários) aos 6 meses. Os resultados agudos dos procedimentos foram semelhantes entre os grupos. No seguimento tardio, obtido em 85% dos pacientes, o desfecho primário, ou seja, a redução da perda tardia intra-stent não foi alcançada:  $0,74 \pm 0,57$  mm no grupo BMS vs.  $0,64 \pm 0,56$  mm no grupo DEB + BMS ( $p = 0,39$ ). A perda luminal tardia no grupo DES foi significativamente menor em comparação aos outros dois grupos ( $0,21 \pm 0,32$  mm;  $p$  geral < 0,01). O mesmo foi notado em relação à reestenose binária (26,2% vs. 28,6% vs. 4,7%;  $p < 0,01$ ) e MACE (23,5% vs. 20,0% vs. 4,1%;  $p = 0,02$ ). A análise com tomografia de coerência óptica evidenciou má aposição das hastes no grupo DEB + BMS e má aposição ainda mais significativa no grupo DES.<sup>28</sup> Esses dados sugerem que o uso do DEB na pré-dilatação de lesões, durante angioplastia primária, não traz benefícios angiográficos ao procedimento padrão de implante de BMS, nem mesmo em relação à má aposição tardia das hastes do stent, não se justificando sua aplicação neste contexto.

O resumo dos principais estudos clínicos publicados sobre os DEB encontra-se no quadro 2.

### RECOMENDAÇÕES PARA OS BALÕES FARMACOLÓGICOS NAS DIRETRIZES ATUAIS

A diretriz europeia de revascularização miocárdica<sup>29</sup> de 2014 recomenda atualmente o uso do DEB apenas para o tratamento da reestenose intra-stent de BMS ou DES (classe I, nível de evidência B). A diretriz americana<sup>30</sup> de 2011 não emitiu qualquer recomendação a respeito desses dispositivos, devido à falta de dados que permitissem uma recomendação formal para seu uso. O uso do DEB em outros contextos clínicos, como lesões *de novo* ou em bifurcações, ou vasos de fino calibre, deve ser considerado como uma indicação fora da bula (*off-label*).

### CONCLUSÕES

Os balões com eluição de fármacos são uma tecnologia promissora no arsenal de dispositivos da Cardiologia Intervencionista, sendo capazes de modular a proliferação neointimal, ao mesmo tempo que evitam a presença de plataformas e polímeros, responsáveis por processos inflamatórios vasculares, que podem levar a consequências tardias deletérias. Entretanto, o volume de dados disponível na literatura sobre sua eficácia é ainda limitado, sendo a maior parte das informações advinda de estudos que abordam o tratamento da reestenose intra-stent. Mesmo nesse campo, os trabalhos têm amostras pequenas e consideram principalmente

**QUADRO 2**  
Principais estudos clínicos publicados com o balão farmacológico (DEB).

Estudo/ano	Tipo	DEB	Grupos	Cenário	n	Desfecho primário	Resultados
PACCOATH ISR I <sup>16</sup>	Randomizado, multicêntrico	Paccocath <sup>®</sup>	DEB vs. balão	Reestenose (BMS)	52	Perda tardia (6 meses)	0,03 ± 0,48 vs. 0,74 ± 0,86 mm (p = 0,002)
PACCOATH ISR I e II <sup>18</sup>	Randomizado, multicêntrico	Paccocath <sup>®</sup>	DEB vs. balão	Reestenose (BMS)	108	Perda tardia (6 meses)	0,11 ± 0,45 vs. 0,81 ± 0,79 mm (p < 0,001)
PEPCAD II ISR <sup>19</sup>	Randomizado, multicêntrico	SeQuent Please <sup>®</sup>	DEB vs. DES (Taxus <sup>®</sup> )	Reestenose (BMS)	131	perda tardia (6 meses)	0,17 ± 0,42 vs. 0,38 ± 0,61 mm (p = 0,032)
Habara et al. <sup>20</sup>	Randomizado, multicêntrico	SeQuent Please <sup>®</sup>	DEB vs. balão	Reestenose (DES, sirolimus)	50	Perda tardia (6 meses)	0,18 ± 0,45 vs. 0,72 ± 0,55 mm (p = 0,001)
PEPCAD-DES <sup>21</sup>	Randomizado, multicêntrico	SeQuent Please <sup>®</sup>	DEB vs. balão	Reestenose (DES)	110	Perda tardia (6 meses)	0,43 ± 0,61 vs. 1,03 ± 0,77 mm (p < 0,001)
ISAR-DESIRE <sup>22</sup>	Randomizado, multicêntrico	SeQuent Please <sup>®</sup>	DEB vs. balão vs. DES (paclitaxel)	Reestenose (DES, "limus")	402	Diâmetro da estenose (6-8 meses)	DEB: 38% vs. DES: 37,4% (p não inferioridade = 0,007) vs. balão: 54,1% (p superioridade < 0,0001)
RIBS V <sup>23</sup>	Randomizado, multicêntrico	Sequent Please <sup>®</sup>	DEB vs. DES (Xience <sup>®</sup> )	Reestenose de BMS	189	Diâmetro luminal mínimo (9 meses)	2,01 ± 0,6 vs. 2,36 ± 0,6 mm, (p < 0,001)
PEPCAD I <sup>24</sup>	Registro, prospectivo	SeQuent Please <sup>®</sup>	DEB	Lesões <i>de novo</i> , vasos ≤ 2,75 mm	120	Perda tardia (6 meses)	0,16 ± 0,38 mm
PICOLETTO <sup>25</sup>	Randomizado, unicêntrico	DIOR <sup>®</sup>	DEB vs. DES (Taxus <sup>®</sup> )	Lesões <i>de novo</i> , vasos ≤ 2,75 mm	57	porcentual de estenose (6 meses)	43,6% vs. 24,3% (p = 0,029)
DEBIUT <sup>26</sup>	Piloto, prospectivo	DIOR <sup>®</sup>	DEB	Lesões de bifurcação	20	Eventos clínicos (4 meses)	Nenhuma ocorrência
Besic et al. <sup>27</sup>	Randomizado, unicêntrico	Elutax <sup>®</sup> e SeQuent Please <sup>®</sup>	BMS + pós-dilatação com DEB vs. BMS	SCA sem supra-ST	85	Perda tardia (6 meses) Reestenose (6 meses)	0,22 (0,00-2,35) vs. 0,68 (0,00-2,15) mm (p = 0,002) 17,1% vs. 22,7% (p = 0,593)
DEB-AMI <sup>28</sup>	Randomizado, multicêntrico	DIOR <sup>®</sup>	BMS vs. DEB + BMS vs. DES	IAM com supra-ST	150	Perda tardia (6 meses)	0,74 ± 0,57 vs. 0,64 ± 0,56 vs. 0,21 ± 0,32 mm (p < 0,01)

BMS: stent convencional; DES: stent com eluição de fármacos; SCA: síndrome coronariana aguda; IAM: infarto agudo do miocárdio.

desfechos substitutivos, o que não nos permite conclusões definitivas. Nas outras indicações, a disponibilidade de dados da literatura é ainda menor, e sua utilização é quase sempre resultado da opinião de especialistas.

### CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

### FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

### REFERÊNCIAS

1. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301(2):61-8.
2. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Mock MB, Reeder GS, Smith HC, Bove AA, et al. Angiographic changes produced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1983;51(5):676-83.
3. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316(12):701-6.
4. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation.* 1999;99(1):44-52.
5. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1537-45.
6. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004; 364(9444):1519-21.
7. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2013;99(5):327-33.

8. Waksman R, Pakala R. Drug-eluting balloon: the comeback kid? *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(4):352-8.
9. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schröder S, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1969-76.
10. Mori T, Kinoshita Y, Watanabe A, Yamaguchi T, Hosokawa K, Honjo H. Retention of paclitaxel in cancer cells for 1 week in vivo and in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58(5):665-72.
11. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Bohm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation.* 2004;110(7):810-4.
12. Albrecht T, Speck U, Baier C, Wolf KJ, Bohm M, Scheller B. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine. *Invest Radiol.* 2007;42(8):579-85.
13. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Breitwieser C, Dobbertstein J, Boehm M, et al. Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries. *Radiology.* 2006;240(2):411-8.
14. 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.
15. Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, Bohm M, Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(5):325-30.
16. 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.
17. 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.
18. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):323-30.
19. 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: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention.* 2014 Aug 30. [Epub ahead of print]
20. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):149-54.
21. 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.
22. 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.
23. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas 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.
24. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, Figulla HR, Vallbracht C, Leschke M, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(3):165-74.
25. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart.* 2010;96(16):1291-6.
26. Fanggiday JC, Stella PR, Guyomi SH, Doevendans PA. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(5):629-35.
27. Besic KM, Strozzi M, Margetic E, Bulum J, Kolaric B. Drug-eluting balloons in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2014 Jun 26. [Epub ahead of print]
28. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E, et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2327-37.
29. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention.* 2014 Sep 3. [Epub ahead of print]
30. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124(23):e574-651.