

Estudo Inicial com o Stent Liberador de 17 β Estradiol (ETHOS[®]): Avaliação Clínica, Angiográfica e pela Ultra-Sonografia Intracoronária

Julio de Paiva Maia¹, Alexandre Abizaid¹, Áurea J. Chaves¹, José Ribamar Costa Jr.¹, Fausto Feres¹, Luiz Alberto Mattos¹, Rodolfo Staico¹, Ricardo Costa¹, Amanda G. M. R. Sousa¹, J. Eduardo Sousa¹, Eberhard Grube²

RESUMO

Introdução: Estudos prévios demonstraram a capacidade do 17 β estradiol (17 β -E) em reduzir a proliferação de células musculares lisas e acelerar a regeneração endotelial. O stent ETHOS[®] foi desenvolvido com associação da plataforma R-stent[®] com um polímero bioestável (Bravo[®]), tendo a propriedade de liberar 17 β -E. **Objetivo:** Avaliar a segurança e a eficácia antiproliferativa do stent ETHOS[®], por meio da análise de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) aos seis meses e do percentual de obstrução à ultra-sonografia intracoronária (USIC). **Método:** Foram incluídos 127 pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea para tratamento de lesões *de novo*, únicas, em artérias coronárias nativas, divididos em quatro grupos: 1) controle (stent não-farmacológico); 2) ETHOS[®] I de liberação lenta; 3) ETHOS[®] I de liberação moderada; 4) ETHOS[®] II (liberação lenta e menores concentrações do fármaco e do polímero). O seguimento clínico foi realizado periodicamente e as análises por angiografia e USIC foram obtidas após o procedimento e aos seis meses. **Resultados:** A média de idade foi de 61,1 \pm 10 anos, sendo 74% do sexo masculino. O percentual de obstrução pela USIC foi semelhante entre os grupos (31 \pm 14 mm³, 31 \pm 14 mm³, 33 \pm 11 mm³ e 30 \pm 11 mm³, respectivamente; $p = 0,84$), bem como as medidas pela angiografia quantitativa. Resultados similares também foram observados quanto à incidência de ECAM, havendo maior necessidade de nova revascularização no grupo ETHOS[®] II (6,2%, 6,2%, 12,9% e 18,8%, respectivamente; $p = 0,08$), sem significância estatística. Não ocorreram casos de trombose definitiva ou provável. **Conclusão:** O stent ETHOS[®] apresentou perfil de segurança adequado em todas as formulações testadas, sem, no entanto, reduzir a proliferação neointimal em comparação a stents não-farmacológicos.

DESCRIPTORIOS: Estradiol. Angioplastia transluminal percutânea coronária. Contenedores. Reestenose coronária.

SUMMARY

Clinical, Angiographic and Ultrasound Initial Evaluation of the 17 β Estradiol-Eluting Stent (ETHOS[®])

Introduction: Previous data demonstrated 17 β estradiol's (17 β -E) antiproliferative and pro-healing properties. The ETHOS[®] eluting stent, combines the R-stent[®] platform to a bioestable polymer (Bravo[®]), impregnated with 17 β -E. **Objective:** To evaluate safety and efficacy of the ETHOS 17 β -E eluting stent by the analysis of the incidence of 6-month major cardiac adverse events (MACE) and percent intimal volume obstruction (IVUS). **Methods:** A hundred twenty-seven patients were treated for *de novo* single lesions in native coronary arteries, and divided into 4 groups: 1) Control (bare-metal stent); 2) ETHOS[®] I slow-release; 3) ETHOS[®] I moderate-release; 4) ETHOS[®] II (slow-release and lower doses of drug and polymer). Clinical, angiographic and IVUS follow up were performed 6 months after the index procedure. **Results:** The mean age was 61.1 \pm 10 years and 74% were men. Six-month IVUS volume obstruction were similar among the 4 groups (respectively 31 \pm 14 mm³; 31 \pm 14 mm³; 33 \pm 11 mm³ and 30 \pm 11 mm³; $p = 0.84$), as well as coronary quantitative angiography measurements. Similar results were observed regarding the incidence of MACE, although the occurrence of target-lesion revascularization was higher in the ETHOS[®] II group (respectively 6.2%, 6.2%, 12.9% e 18.8%; $p = 0.08$), without statistical significance. No cases of definite or probable thrombosis were reported. **Conclusion:** The ETHOS 17 β -E eluting stent was feasible and safe in all the tested formulations. However, there was no additional antiproliferative effect over bare-metal stents.

DESCRIPTORIOS: Estradiol. Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary. Stents. Coronary restenosis.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo, SP.

² Heart Center Siegburg - Siegburg, Alemanha.

Correspondência: Alexandre Abizaid. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - Ibirapuera - São Paulo, SP - CEP 04012-909 - Tel.: (11) 5085-6000 - Fax: (11) 5549-7807 E-mail: aabizaid@uol.com.br

Recebido em: 3/8/2007 • Aceito em: 24/10/2007

Apesar da reconhecida eficácia antiproliferativa dos stents farmacológicos de primeira geração^{1,2}, a segurança dessa nova tecnologia vem sendo recentemente colocada em questão³. Evidências de retardo na endotelização, bem como de potencial toxicidade de fármacos e polímeros⁴, têm estimulado o desenvolvimento e o aprimoramento de novos dispositivos incorporados ao dia-a-dia da Cardiologia Intervencionista.

Há mais de uma década, os efeitos cardioprotetores do 17 β estradiol (17 β -E), em particular aqueles relacionados à função endotelial, vêm sendo estudados⁵⁻⁷. Atualmente, sabe-se que o 17 β -E desempenha importante papel na regulação do tônus vascular, além de possuir propriedades antiproliferativas e pró-cicatriciais^{8,9}. Estudos com administração local de 17 β -E em animais demonstraram melhora da função endotelial após injúria vascular subsequente à angioplastia coronária com balão¹⁰⁻¹².

Em humanos, o estudo *Estrogen and Stents to Eliminate Restenosis* (EASTER) demonstrou segurança associada a baixas taxas de reestenose e de necessidade de nova revascularização utilizando-se o stent Biodyvisio[®] (Biocompatibles, Ltd., Surrey, Reino Unido) conjugado ao 17 β -E, sem a presença de polímero¹³. Evolutivamente, foi desenvolvido o stent ETHOS[®] (X-Cell Medical, Inc., New York, New York, Estados Unidos), com eluição de 17 β -E, sob a hipótese de que esse mesmo fármaco, em doses mais elevadas e com liberação programada, poderia proporcionar efeito antiproliferativo ainda mais marcante e, ao mesmo tempo, adicionar maior segurança aos stents farmacológicos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a segurança do stent ETHOS[®] liberador de 17 β -E e sua eficácia na supressão da hiperplasia intimal (HI).

MÉTODO

População do estudo

O estudo ETHOS foi dividido em duas fases. De agosto a novembro de 2005, foi realizado o estudo ETHOS I, do tipo *first-in-man*, randomizado, duplo-cego, incluindo três centros: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, Brasil; Heart Center Siegburg, em Siegburg, Alemanha; e Kankenhaus der Barmhezigigen Brüder, em Trier, também na Alemanha. Esse estudo analisou a dosagem de 240 μ g de estradiol/15 mm da plataforma R-stent[®] conjugada a um polímero bioestável composto por polietileno-vinil-acetato e poli *n*-butil-metacrilato, conhecido como Bravo[®] (SurModics, Inc., Eden Prairie, Minnesota, Estados Unidos). Os pacientes foram randomizados para três braços: stent controle não-farmacológico e stents ETHOS[®] com liberação moderada (LM) e liberação lenta (LL) do fármaco, respectivamente em um e oito dias. Foram incluídos 95 pacientes, sendo 32 no grupo controle, 31 no grupo LM e 32 no grupo LL. Estavam disponíveis stents com

comprimentos de 13 mm, 18 mm e 23 mm, nos diâmetros de 2,5 mm, 3,0 mm e 3,5 mm.

A segunda fase foi realizada no período de fevereiro a maio de 2006, em apenas um dos centros (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia). Foram incluídos 32 pacientes de forma não-randomizada para o uso de uma nova formulação, também de liberação lenta, com redução de cinco vezes na concentração do fármaco e com carga de polímero 50% menor (ETHOS[®] II, X-Cell Medical, Inc.).

Os critérios de inclusão para ambas as fases foram: idade igual ou superior a 18 anos, e diagnóstico de angina estável, instável ou isquemia silenciosa em portadores de lesões *de novo*, únicas, com estenose \geq 50% e extensão de até 18 mm em artérias coronárias nativas, cujo diâmetro estivesse compreendido entre 2,5 mm e 3,5 mm. Entre os critérios de exclusão, encontravam-se: mulheres em idade fértil ou em terapia de reposição hormonal, oclusões, lesões de tronco de coronária esquerda não-protetido, bifurcações, extensa calcificação, presença de trombo, infarto agudo do miocárdio (IAM) em até 48 horas antes da intervenção, disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção $<$ 30%, creatinina sérica $>$ 2,0 mg/dl ($>$ 180 μ mol/l) ou contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³.

Objetivos do estudo e definições adotadas

O objetivo primário do presente estudo foi avaliar a segurança e a eficácia do stent ETHOS[®], em suas diferentes formulações, pela análise comparativa de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) e do percentual de obstrução intra-stent pela ultra-sonografia intracoronária (USIC) aos seis meses. Secundariamente, também foram avaliados a perda tardia, a reestenose binária e o volume de HI em cada um dos grupos nesse mesmo período.

Definiu-se sucesso angiográfico como a presença de fluxo distal TIMI III e lesão residual $<$ 20% ao final da intervenção coronária percutânea, e sucesso do procedimento quando o mesmo foi somado à ausência de ECAM no período intra-hospitalar.

Os ECAM foram definidos como óbito cardíaco, IAM não-fatal ou revascularização da lesão-alvo (RLA) guiada por isquemia. A trombose de stent foi recentemente reclassificada de acordo com os critérios do *Academic Research Consortium* em definitiva, provável e possível¹⁴.

Procedimento de implante de stent e seguimento clínico

Todos os pacientes incluídos receberam terapia antiplaquetária dupla, com ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 81-325 mg/dl, mantido indefinidamente, e ticlopidina (500 mg/dia) ou clopidogrel (dose de ataque de 300 mg a 600 mg e manutenção de 75 mg/dia), iniciados pelo menos 24 horas antes do procedimento

e mantidos por dois meses. A administração intravenosa de heparina objetivava a manutenção do tempo de coagulação ativada (TCA) entre 250 e 300 segundos ou 150 a 200 segundos, caso fossem utilizados inibidores de glicoproteína IIb/IIIa. As intervenções coronárias percutâneas foram guiadas porUSIC e realizadas de acordo com a prática atual. A pré-dilatação das lesões era recomendada por protocolo, tendo sido realizada na maior parte dos casos, e a pós-dilatação era deixada a critério do operador. Salvo em casos de resultados insatisfatórios, como dissecções de borda ou cobertura incompleta da lesão, apenas um stent por paciente deveria ser implantado.

O seguimento clínico foi efetuado por meio de consultas ambulatoriais regulares aos 30 dias e aos seis meses de evolução, momento em que o reestudo angiográfico e comUSIC foi realizado.

Análise angiográfica e por ultra-sonografia intracoronária

As medidas pela angiografia coronária quantitativa (ACQ) foram efetuadas utilizando-se um software dedicado (CMS-Medis, Leiden, Holanda), com sistema automático de detecção de bordas, obtendo-se o diâmetro de referência (DR) do vaso, o diâmetro luminal mínimo (DLM), a extensão da lesão e o percentual de estenose (%S). A análise intra-stent incluiu apenas o segmento coberto pela endoprótese e, na análise de segmento, foram somados a este os 5 mm proximais e distais a suas bordas. A perda tardia foi calculada subtraindo-se o DLM pós-implante do DLM do reestudo angiográfico aos seis meses. A reestenose binária foi definida como %S igual ou superior a 50% no seguimento de seis meses.

A análise quantitativa pelaUSIC foi realizada após administração intracoronária de nitroglicerina. O cateter era avançado, no mínimo, 10 mm além do stent e as imagens eram adquiridas usando-se um dos sistemas disponíveis comercialmente (Boston Scientific, Fremont, Califórnia, Estados Unidos), com transdutores de 40 MHz e recuo automático a uma velocidade constante de 0,5 mm por segundo. Foram efetuadas, a cada milímetro, medidas da secção transversal do lúmen, stent e membrana elástica externa (MEE). Dessa forma, foram calculados os volumes dos mesmos, bem como o volume de HI no seguimento de seis meses, por meio de um software validado e comercialmente disponível (EchoPlaque, IndecSystem, Inc., Mountain View, Califórnia, Estados Unidos), utilizando-se a regra de Simpson. O percentual de obstrução (%VO) foi obtido dividindo-se o volume da neointima pelo volume do stent, multiplicado por 100.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas como números e porcentagens e avaliadas pelo teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram expressas como

médias \pm desvios padrão e comparadas pela análise de variância (ANOVA), com nível de significância de 0,05. Os dados foram analisados pelo programa SPSS 13.0.

RESULTADOS

A média de idade foi de 61,1 \pm 10 anos, sendo a maior parte (74%) do sexo masculino e 27,6%, de diabéticos. Com exceção da maior prevalência de antecedentes de IAM e do maior acometimento da artéria descendente anterior no ETHOS[®] II, os quatro grupos não diferiram significativamente quanto às demais características clínicas e angiográficas de base (Tabela 1).

O diâmetro (3,22 \pm 0,3 mm, 3,19 \pm 0,85 mm, 3,23 \pm 0,3 mm e 3,17 \pm 0,3 mm; $p = 0,74$) e o comprimento médio (20,5 \pm 6,0 mm, 19,5 \pm 5,9 mm, 19,8 \pm 5,6 mm e 18,0 \pm 0 mm; $p = 0,79$) dos stents empregados mostraram-se bastante semelhantes, conferindo adequada relação de cobertura da lesão pela endoprótese em todos os grupos (1,51, 1,50, 1,43 e 1,56; $p = 0,90$), como pode ser observado na Tabela 2. As taxas de sucesso do dispositivo também foram similares (93,8%, 100%, 96,8% e 96,8%; $p = 0,30$), não tendo sido possível atingir a lesão com o mesmo em quatro casos, um no grupo LM, outro no grupo ETHOS[®] II e dois no grupo controle. Nesses casos, foram implantados outros stents não pertencentes ao estudo, sem intercorrências, elevando-se as taxas de sucesso do procedimento para 100% em todos os grupos.

A perda tardia intra-stent (0,86 \pm 0,45 mm, 0,82 \pm 0,49 mm, 0,86 \pm 0,53 mm e 1,02 \pm 0,41 mm; $p = 0,07$) e intra-segmento (0,57 \pm 0,38 mm, 0,51 \pm 0,45 mm, 0,50 \pm 0,47 mm e 0,63 \pm 0,47 mm; $p = 0,48$), bem como a reestenose binária (12,5%, 10,0%, 14,3% e 18,8%; $p = 0,21$), obedeceram a distribuição uniforme, com incremento no grupo ETHOS[®] II (menor dose do fármaco e menor concentração do polímero), sem, no entanto, apresentar significância estatística.

Não foram observados casos de má aposição tardia ou formação de aneurismas nos pacientes submetidos a reestudo angiográfico (118 pacientes, 93%) e a reestudo comUSIC (94 pacientes, 74%). O volume de HI avaliado pelaUSIC mostrou-se bastante semelhante, levando a um %VO calculado homogêneo entre os quatro grupos (31 \pm 14 mm³, 31 \pm 14 mm³, 33 \pm 11 mm³ e 30 \pm 11 mm³; $p = 0,84$), como pode ser observado na Tabela 3.

Não houve relato de eventos adversos na fase intra-hospitalar e nos primeiros 30 dias de acompanhamento. No seguimento de seis meses, ocorreram dois óbitos cardíacos e dois casos de IAM não-fatais, um no grupo LM e outro no grupo ETHOS II ($p = 0,49$). Como conseqüência à maior taxa de reestenose, observou-se maior número de casos de RLA no grupo ETHOS II (6,2%, 6,2%, 12,9% e 18,8%; $p = 0,08$), sem significância estatística (Tabela 4).

Seguindo-se as definições do *Academic Research*

TABELA 1
Características clínicas e angiográficas de base

| | Controle (n = 32) | ETHOS [®] LL (n = 32) | ETHOS [®] LM (n = 31) | ETHOS [®] II (n = 32) | p |
|----------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------|
| Idade, anos | 62,8 ± 9,6 | 64,1 ± 10,1 | 59,3 ± 10,1 | 58,1 ± 6,4 | 0,15 |
| Sexo masculino, % | 75,0 | 65,6 | 80,6 | 75,0 | 0,38 |
| Diabetes mellitus, % | 28,1 | 34,4 | 25,8 | 21,9 | 0,74 |
| Hipertensão, % | 75,0 | 75,0 | 87,1 | 78,1 | 0,64 |
| Dislipidemia, % | 87,5 | 78,1 | 83,9 | 78,1 | 0,83 |
| Tabagismo, % | 28,1 | 15,6 | 22,6 | 21,9 | 0,48 |
| IAM prévio, % | 40,6 | 25,0 | 16,1 | 43,8 | 0,03 |
| ICP prévia, % | 15,6 | 15,6 | 16,1 | 9,4 | 0,41 |
| CRM prévia, % | 0 | 3,1 | 0 | 0 | 0,99 |
| Angina instável, % | 21,9 | 18,8 | 16,1 | 25,8 | 0,54 |
| Vaso tratado, % | | | | | |
| Descendente anterior | 41,9 | 56,3 | 35,5 | 61,3 | 0,04 |
| Circunflexa | 19,4 | 18,7 | 16,1 | 12,9 | 0,63 |
| Coronária direita | 38,7 | 25,0 | 48,4 | 25,8 | 0,15 |
| Diâmetro de referência, mm | 2,92 ± 0,45 | 2,83 ± 0,85 | 2,94 ± 0,40 | 2,78 ± 0,41 | 0,51 |
| Extensão da lesão, mm | 13,6 ± 4,3 | 13,0 ± 4,2 | 13,9 ± 5,1 | 11,46 ± 0,71 | 0,72 |
| DLM, mm | 1,11 ± 0,39 | 0,88 ± 0,37 | 1,02 ± 0,35 | 0,92 ± 0,30 | 0,06 |
| Porcentual de estenose, % | 62,1 ± 11,1 | 69,1 ± 12,1 | 64,8 ± 12,1 | 67,3 ± 10,5 | 0,08 |

n = número de pacientes; LL = liberação lenta; LM = liberação moderada; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DLM = diâmetro luminal mínimo.

TABELA 2
Características e resultados do procedimento

| | Controle (n = 32) | ETHOS [®] LL (n = 32) | ETHOS [®] LM (n = 31) | ETHOS [®] II (n = 32) | p |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------|
| Pré-dilatação, % | 87,5 | 90,3 | 93,5 | 87,1 | 0,79 |
| Número de stents/lesão | 1,16 | 1,09 | 1,06 | 1,00 | 0,48 |
| Diâmetro dos stents, mm | 3,22 ± 0,3 | 3,17 ± 0,3 | 3,23 ± 0,3 | 3,19 ± 0,85 | 0,74 |
| Extensão dos stents, mm | 20,5 ± 6,0 | 19,5 ± 5,9 | 19,8 ± 5,6 | 18,0 ± 0 | 0,79 |
| Relação stent/lesão | 1,51 | 1,50 | 1,43 | 1,56 | 0,90 |
| Pressão máxima, atm | 13,9 ± 2,3 | 13,8 ± 3,1 | 15,5 ± 2,6 | 16,0 ± 1,4 | 0,18 |
| Uso de IGP IIb/IIIa, % | 0 | 0 | 3,2 | 0 | 0,35 |
| DLM final, mm | 2,48 ± 0,49 | 2,31 ± 0,38 | 2,48 ± 0,49 | 2,51 ± 0,16 | 0,26 |
| Porcentual de estenose, % | 17,08 ± 7,75 | 19,89 ± 8,04 | 18,27 ± 8,41 | 12,27 ± 8,72 | 0,30 |
| Ganho agudo, mm | 1,36 ± 0,38 | 1,43 ± 0,57 | 1,42 ± 0,57 | 1,59 ± 0,46 | 0,64 |

n = número de pacientes; LL = liberação lenta; LM = liberação moderada; IGP IIb/IIIa = inibidor de glicoproteína IIb/IIIa; DLM = diâmetro luminal mínimo.

Consortium, nenhum caso de trombose definitiva ou provável foi relatado. Entretanto, os dois óbitos ocorridos apresentaram-se como morte súbita, um no grupo LL e outro no grupo ETHOS[®] II, preenchendo a definição de trombose possível, sem porém atingir diferença significativa entre os grupos (0%, 3,2%, 0% e 3,2%; p = 0,39).

DISCUSSÃO

Este trabalho demonstrou segurança e factibilidade do novo stent ETHOS[®] com eluição de 17 β -E no tratamento da doença arterial coronária. No entanto, seu desempenho na supressão da hiperplasia neointimal em lesões não complexas foi inferior ao previamente

descrito com os stents farmacológicos de primeira geração^{15,16}.

O estradiol é um hormônio feminino de vital importância, com reconhecidos efeitos vasculoprotetores, e em estudos populacionais tem sido observada baixa incidência de doença arterial coronária nas mulheres em idade fértil¹⁷. Experimentalmente, demonstrou-se que esse efeito se dá por meio de diversos mecanismos, entre os quais se destacam a inibição da proliferação e migração das células musculares lisas⁸ e a aceleração da regeneração endotelial após injúria, como, por exemplo, na angioplastia com balão¹⁸.

Em modelos animais, essas propriedades foram confirmadas tanto por meio da injeção local de 17β-E^{11,12}

como após o implante de stents liberadores desse fármaco. Na série de New et al.¹⁹, observou-se redução de 40% na área intimal de stents com eluição de 17β-E comparado a controles não-farmacológicos. Em contrapartida, a análise histopatológica mostrou plena regeneração endotelial após 30 dias do procedimento, com resposta inflamatória similar em ambos os grupos.

O estudo EASTER¹³ foi o primeiro a demonstrar a segurança do stent com eluição de 17β-E em humanos. Apesar da ausência de liberação programada do fármaco, foram observadas baixas taxas de reestenose binária (6,6%) e de nova RLA (3,3%), estimulando o aprimoramento do dispositivo e o posterior desenvolvimento de estudos comparativos.

TABELA 3
Angiografia coronária quantitativa e ultra-sonografia intracoronária aos seis meses

| | Controle (n = 31) | ETHOS® LL (n = 30) | ETHOS® LM (n = 28) | ETHOS® II (n = 29) | p |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| ACQ | | | | | |
| DLM, mm | 2,82 ± 0,41 | 2,75 ± 0,38 | 2,85 ± 0,36 | 2,63 ± 0,16 | 0,81 |
| Porcentual de estenose, % | 4,7 ± 7,31 | 4,3 ± 8,1 | 5,1 ± 9,5 | 7,3 ± 2,2 | 0,24 |
| Perda tardia, mm | | | | | |
| Intra-stent | 0,86 ± 0,45 | 0,82 ± 0,49 | 0,86 ± 0,53 | 1,02 ± 0,41 | 0,07 |
| Intra-segmento | 0,57 ± 0,38 | 0,51 ± 0,45 | 0,50 ± 0,47 | 0,63 ± 0,47 | 0,48 |
| Reestenose binária, % | 12,5 | 10,0 | 14,3 | 18,8 | 0,21 |
| USIC | (n = 27) | (n = 23) | (n = 21) | (n = 23) | |
| Volume do vaso, mm ³ | 322,2 ± 95,0 | 261,6 ± 58,5 | 309,6 ± 114,5 | 255,0 ± 71,4 | 0,06 |
| Volume do stent, mm ³ | 159,7 ± 40,3 | 134,7 ± 39,4 | 158,1 ± 55,1 | 156,0 ± 38,2 | 0,12 |
| Volume do lúmen, mm ³ | 109,9 ± 37,2 | 94,4 ± 35,4 | 107,9 ± 45,9 | 119,0 ± 34,3 | 0,28 |
| ALM, mm ² | 3,94 ± 1,85 | 3,51 ± 1,42 | 3,47 ± 1,47 | 4,4 ± 3,5 | 0,39 |
| Volume de HI, mm ³ | 49,8 ± 24,5 | 40,5 ± 17,1 | 50,6 ± 20,0 | 46,9 ± 17,2 | 0,17 |
| Porcentual de obstrução, % | 31 ± 14 | 31 ± 14 | 33 ± 11 | 30 ± 11 | 0,84 |

n = número de pacientes; LL = liberação lenta; LM = liberação moderada; ACQ = angiografia coronária quantitativa; USIC = ultra-sonografia intracoronária; DLM = diâmetro luminal mínimo; ALM = área luminal mínima; HI = hiperplasia intimal.

TABELA 4
Eventos cardíacos adversos maiores no seguimento de seis meses

| | Controle (n = 32) | ETHOS® LL (n = 32) | ETHOS® LM (n = 31) | ETHOS® II (n = 32) | p |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Óbito, n (%) | 0 (0) | 1 (3,2) | 0 (0) | 1 (3,2) | 0,49 |
| IAM não fatal, n (%) | 0 (0) | 1 (3,2) | 0 (0) | 1 (3,2) | 0,49 |
| RLA, n (%) | 2 (6,5) | 4 (12,5) | 2 (6,2) | 6 (18,8) | 0,08 |
| Eventos combinados, n (%) | 2 (6,5) | 6 (18,8) | 2 (6,2) | 8 (25,0) | 0,07 |
| Trombose – ARC, n (%) | | | | | |
| Definitiva/provável | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | NA |
| Possível | 0 (0) | 1 (3,2) | 0 (0) | 1 (3,2) | 0,39 |

n = número de pacientes; LL = liberação lenta; LM = liberação moderada; IAM = infarto agudo do miocárdio; RLA = revascularização da lesão-alvo; ARC = *Academic Research Consortium*; NA = não avaliado.

Dessa forma, foi concebida a série de stents ETHOS[®]. O primeiro, ETHOS[®] I, foi pesquisado em um ensaio multicêntrico, randomizado e duplo-cego, analisando-se duas cinéticas de liberação (lenta e moderada), juntamente com seu controle não-farmacológico²⁰. Posteriormente, o stent ETHOS[®] II, composto pela mesma plataforma e com menores concentrações do polímero e de 17 β -E, foi avaliado, em um único centro, de maneira aberta e não-randomizada.

O presente estudo objetivou agrupar a experiência com todas as três formulações do stent ETHOS[®] e compará-las a seu controle não-farmacológico, totalizando uma amostra de 127 pacientes. Mesmo conjugando maiores dosagens do 17 β -E à cinética de liberação controlada e duradoura, não foi observada resposta antiproliferativa adequada em nenhuma das formulações avaliadas, a despeito do que poderia se esperar após o estudo EASTER¹³. No entanto, devem ser ressaltados os achados contrastantes a este estudo, provenientes da série de Airoldi et al.²¹, na qual se demonstrou elevada incidência de reestenose e de nova revascularização (23% e 17%, respectivamente) com o uso do mesmo stent com liberação não controlada de 17 β -E.

A explicação para o fraco desempenho desse dispositivo pode residir na potencial atividade pró-inflamatória do polímero utilizado, a qual não teria sido sobrepujada pela ação antiproliferativa do estradiol, especialmente ao se reduzir a dose do mesmo (grupo ETHOS[®] II). Nesse contexto, considerando-se seus reconhecidos efeitos pró-cicatriciais, ainda poderia haver espaço para o emprego do 17 β -E em associação a fármacos com maior poder antiproliferativo, conferindo talvez um perfil de maior segurança às próximas gerações de stents farmacológicos.

CONCLUSÃO

Neste estudo, o stent ETHOS[®] com eluição de 17 β -E mostrou-se seguro em todas as formulações testadas. Entretanto, não se observou benefício adicional quanto à supressão da HI e à redução das taxas de reestenose em comparação a stents não-farmacológicos, havendo maior tendência à RLA nos pacientes do grupo ETHOS[®] II (menor dose do fármaco e menor concentração do polímero).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weisz G, Leon MB, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Clark MR, Cohen BM, et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1350-5.
2. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107(1):38-42.
3. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Safety of drug-eluting stents: a metaanalysis of first generation DES programs. In: *World Congress of Cardiology*; 2006; Barcelona, Espanha.
4. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont E, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
5. Stampfer M, Grodstein F. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy: is not due to a selection bias. *BMJ*. 1994;309(6939):808-9.
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1769-75.
7. White CR, Shelton J, Chen SJ, Darley-Usmar V, Allen L, Nabors C, et al. Estrogen restores endothelial cell function in an experimental model of vascular injury. *Circulation*. 1997;96(5):1624-30.
8. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-11.
9. Li G, Chen YF, Greene GL, Oparil S, Thompson JA. Estrogen inhibits vascular smooth muscle cell-dependent adventitial fibroblast migration in vitro. *Circulation*. 1999;100(15):1639-45.
10. Chen SJ, Li H, Durand J, Oparil S, Chen YF. Estrogen reduces myointimal proliferation after balloon injury of rat carotid artery. *Circulation*. 1996;93(3):577-84.
11. Chandrasekar B, Tanguay JF. Local delivery of 17-beta-estradiol decreases neointimal hyperplasia after coronary angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(6):1972-8.
12. Chandrasekar B, Nattel S, Tanguay JF. Coronary artery endothelial protection after local delivery of 17-beta-estradiol during balloon angioplasty in a porcine model: a potential new pharmacologic approach to improve endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1570-6.
13. Abizaid A, Albertal M, Costa M, Abizaid AS, Staico R, Feres F, et al. First human experience with the 17-beta-estradiol eluting stent: the Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis (EASTER) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1118-21.
14. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1020-9.
15. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
16. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS IV trial. *Circulation*. 2004;109(16):1942-7.
17. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383-90.
18. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation*. 1997;95(7):1768-72.
19. New G, Moses JW, Roubin GS, Leon MB, Colombo A, Iyer SS, et al. Estrogen-eluting, phosphorylcholine-coated stent implantation is associated with reduced neointimal formation but no delay in vascular repair in a porcine coronary model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57(2):266-71.
20. Abizaid A. The X-cell medical estradiol eluting stent: ETHOS I results. In: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*; 2006; Washington; EUA.
21. Airoldi F, Di Mario C, Ribichini F, Presbitero P, Sganzerla P, Ferrero F, et al. 17 β -estradiol eluting stent versus phosphorylcholine-coated stent for the treatment of native coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):664-7.