

ANDERSON SILVEIRA DUQUE

**Efeitos da terapia com ondas de choque na mecânica
ventricular avaliada pela técnica de *speckle tracking*
em pacientes com angina refratária**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Duque, Anderson Silveira
Efeitos da terapia com ondas de choque na
mecânica ventricular avaliada pela técnica de
speckle tracking em pacientes com angina refratária
/ Anderson Silveira Duque. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientadora: Jeane Mike Tsutsui.

Descritores: 1.Angina refratária
2.Ecocardiografia de rastreamento de manchas
3.Perfusão miocárdica 4.Mecânica ventricular
esquerda 5.Terapia com ondas de choque

USP/FM/DBD-532/17

Projeto com apoio financeiro da FAPESP (2010/52114-1) como parte do projeto temático intitulado: USO TERAPÊUTICO DO ULTRASSOM NA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA AGUDA E CRÔNICA. Projeto aprovado na **CAPPesq** sob nº 0578/11 e SDC: 3562/10/151.

“Há pessoas que desejam saber só por saber, e isso é curiosidade; outras, para alcançarem fama, e isso é vaidade; outras, para enriquecerem com a sua ciência, e isso é um negócio torpe; outras, para serem edificadas, e isso é prudência; outras, para edificarem os outros, e isso é caridade”

Santo Agostinho

DEDICATÓRIA

Dedico a realização desse sonho aos meus filhos, Luísa e Lucas. Eles que nunca cobraram a minha ausência e sempre me esperaram na porta de casa com o mesmo sorriso terno e abraço forte de saudade. Tudo é por eles e para eles!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus filhos, Luísa e Lucas, e Gisane minha parceira durante todo o trajeto até aqui. Aos meus pais Antônio Duque e Carmiranda, por toda formação que me permitiu ser quem eu sou.

Agradeço aos meus companheiros de trabalho Conrado Ceccon, Joana Majeski, Cecília Bitencourt, Paulo Magno e Enfermeiras Érica e Nádia por compartilharem comigo as dificuldades e o cansaço dessa pesquisa.

Agradeço à minha orientadora, Prof. Dra. Jeane Mike Tsutsui, por todos os ensinamentos e orientações prestados nessa minha trajetória científica até o título de Doutor.

Agradeço ao Prof. Dr. Wilson Mathias Junior por sua liderança, bom senso e serenidade nos momentos mais críticos e difíceis do nosso protocolo.

Agradeço imensamente a toda equipe do CEPEC Incor que nos auxiliou e tornou possível a execução desse projeto.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTAS

Siglas
Símbolos
Figuras
Tabelas

RESUMO

SUMMARY

INTRODUÇÃO	1
Doença coronariana, um grave problema de saúde pública	2
As síndromes coronarianas crônicas	2
Tratamento atual da angina de peito refratária	5
Fundamentos das ondas de choque.....	6
Ultrassom e angiogênese	10
Ecocardiograma e <i>speckle tracking</i>	15
Cintilografia de perfusão miocárdica	19
OBJETIVOS	23
MÉTODOS	25
População do estudo	26
Critérios de inclusão	26
Critérios de exclusão	27
Ética	27
Protocolo do estudo	28
Ecocardiograma convencional e <i>speckle tracking</i>	29
Cintilografia de perfusão miocárdica	34
Avaliação dos sintomas e qualidade de vida	35
Tratamento com ondas de choque	37
Análise estatística	43
RESULTADOS	44
Eventos adversos.....	47
Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis clínicas	47
Efeito da terapia com ondas de choque na perfusão miocárdica avaliada pela cintilografia miocárdica	49
Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis ecocardiográficas.....	51
DISCUSSÃO	54
Limitações.....	60
CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS	64
ANEXOS	
ANEXO I – Termo de consentimento	
ANEXO II – Questionário de angina de Seattle	
ANEXO III – Licença de uso do SAQ (Questionário de Angina de Seattle)	

LISTAS

Siglas

A2C – apical 2 câmaras

A3C – apical 3 câmaras

A4C – apical 4 câmaras

CCS – *Canadian Cardiovascular Society*

CPPESQ – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CVO – *cardiovascular outcomes*

DAC – doença arterial coronariana

DDFVE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DDVE – disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

ESMR – *extracorporeal shockwave myocardial revascularization*

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Flt-1 – *Fms-related tyrosine kinase 1*

IAM – infarto agudo do miocárdio

IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina

IMC – índice de massa corpórea

KDR – *kinase insert domain*

L – comprimento final

$L(t_0)$ – comprimento no tempo inicial

L_0 – comprimento inicial

MA – Massachusetts

NYHA – *New York Heart Association*

pCO₂ – pressão parcial de gás carbônico

pO₂ – pressão parcial de oxigênio

SAQ – *Seattle Angina Questionnaire*

SDS – *summed difference score*

SLG- *strain* longitudinal global

SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único

SRS – *summed rest score*

SSS – *summed stress score*

t – tempo

TDE – tempo de desaceleração da onda E

TLR3 – *tool-like receptor 3*

TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico

USA – Estados Unidos da América

VDFVE – volume diastólico final do ventrículo esquerdo

VEGF – *vascular growth factor*

VEGFR – *vascular growth factor receptor*

ε - *strain*

Símbolos

\leq - menor ou igual

% - porcentagem

μs – microssegundos

cm – centímetros

cm/s – centímetro por segundo

cm^2 – centímetros quadrados

GBq – Gigabecquerel

m^3/mm^2 – metro cúbico por milímetro quadrado

MHz – mega-hertz

Mm – milímetro

ms – milissegundos

quadros/s – quadros por segundo

W – watt

Figuras

Figura 1: Representação gráfica das ondas acústicas de uso clínico e terapêutico	6
Figura 2: Esquema da geração de ondas de choque e seu dispositivo refletor	7
Figura 3: Efeitos biológicos da onda de choque sobre os tecidos biológicos.....	8
Figura 4: Mecanismos biomoleculares decorrentes da terapia com ondas de choque.....	11
Figura 5: Demonstração da deformação longitudinal (<i>strain</i> longitudinal) e a tradução gráfica do <i>Bull Eye</i>	17
Figura 6: Esquema da distribuição normal do radiofármaco em exame de cintilografia miocárdica.....	20
Figura 7: Demonstração de hipoperfusão reversível (isquemia) em parede lateral e segmento ínfero-lateral em exame de cintilografia miocárdica	21
Figura 8: Representação esquemática do protocolo do estudo.....	29
Figura 9: Estratificação do ventrículo esquerdo em 17 segmentos	35
Figura 10: Foto ilustrativa do sistema aplicador das ondas de choque.....	38
Figura 11: Réguas que constituem o sistema de ordenadas e abscissas no direcionamento das ondas de choque.....	39
Figura 12: Protocolo de tratamento	40
Figura 13: Representação da técnica de direcionamento das ondas de choque	41
Figura 14: Demonstração das ondas de choque na parede anterior do ventrículo esquerdo direcionadas pelo ecocardiograma bidimensional.....	42
Figura 15: Avaliação da perfusão nos segmentos tratados e não tratados	50
Figura 16: Exemplo da evolução de um paciente submetido à terapia com ondas de choque.....	53

Tabelas

Tabela 1: Segmentação do ventrículo esquerdo.....	33
Tabela 2: Classificação funcional de angina	37
Tabela 3: Classificação funcional de insuficiência cardíaca	37
Tabela 4: Caracterização clínica dos pacientes	45
Tabela 5: Dados angiográficas e medicamentos	46
Tabela 6: Classificação funcional de angina pré e pós terapia.....	48
Tabela 7: Classificação funcional de insuficiência cardíaca pré e pós terapia.....	48
Tabela 8: Avaliação do Questionário de Angina de Seattle pré e pós terapia	49
Tabela 9: Avaliação da perfusão miocárdica pré e pós terapia	50
Tabela 10: Avaliação das variáveis ecocardiográficas pré e pós terapia	51
Tabela 11: Análise de <i>speckle tracking</i> – <i>strain</i> longitudinal global e regional.....	52
Tabela 12: <i>Strain</i> longitudinal global nos segmentos isquêmicos tratados e não tratados.....	52

RESUMO

Duque AS. *Efeitos da terapia com ondas de choque na mecânica ventricular avaliada pela técnica de speckle tracking em pacientes com angina refratária* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017

A doença aterosclerótica coronariana tem um grande impacto na morbidade e mortalidade em todo mundo. A terapia cardíaca com ondas de choque consiste em uma nova opção potencial para o tratamento de pacientes com doença coronariana crônica e angina refratária. No presente estudo, avaliamos os efeitos das ondas de choque na mecânica do ventrículo esquerdo, avaliados pela ecocardiografia com *speckle tracking*, assim como nos sintomas clínicos e isquemia miocárdica em pacientes com angina refratária. Estudamos, prospectivamente, 19 pacientes com angina refratária submetidos à terapia com ondas de choque com 3 sessões de tratamento por semana, realizados na primeira, quinta e nona semanas, totalizando 9 semanas de tratamento. A mecânica do ventrículo esquerdo foi avaliada por meio da determinação do *strain* longitudinal global e segmentar. A perfusão miocárdica foi analisada por cintilografia de perfusão miocárdica com Tecnécio-99m Sestamibi, para determinação do *summed stress score* (SSS). Parâmetros clínicos foram mensurados pelo escore de angina da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), escore de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* (NYHA) e qualidade de vida pelo *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ). Todos os dados foram mensurados antes do início do tratamento e 6 meses após a terapia com ondas de choque. Os nossos resultados demonstraram que as ondas de choque não ocasionaram efeitos colaterais importantes e os pacientes apresentaram melhora significativa dos sintomas. Antes do tratamento, 18 (94,7%) pacientes se apresentavam com angina CCS classe III ou IV, e 6 meses após houve redução para 3 (15,8%) pacientes ($p = 0,0001$), associada à melhora no SAQ (38,5%; $p < 0,001$). Treze (68,4%) pacientes estavam em classe funcional III ou IV da NYHA antes do tratamento, com redução significativa para 7 (36,8%); $p = 0,014$. Nenhuma alteração foi observada no SSS global basal no acompanhamento de 6 meses ($15,33 \pm 8,60$ versus $16,60 \pm 8,06$, $p = 0,155$) determinado pela cintilografia miocárdica. No entanto, houve redução significativa no SSS médio dos segmentos isquêmicos tratados ($2,1 \pm 0,87$ pré versus $1,6 \pm 1,19$ pós-terapia, $p = 0,024$). O *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo permaneceu inalterado ($-13,03 \pm 8,96$ pré versus $-15,88 \pm 3,43$ pós-tratamento; $p = 0,256$). Também não foi observada alteração significativa no *strain* longitudinal segmentar do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia com *speckle tracking*. Concluimos que a terapia com ondas de choque é um procedimento seguro para tratamento de pacientes com angina refratária, que resulta em melhor qualidade de vida, melhora na perfusão miocárdica dos segmentos tratados e preservação da mecânica ventricular esquerda.

Descritores: angina refratária; ecocardiografia de rastreamento de manchas; perfusão miocárdica; mecânica ventricular esquerda, terapia com ondas de choque.

SUMMARY

Duque AS. *Effects of shock wave therapy on left ventricular mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography in patients with refractory angina* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017

Coronary atherosclerotic disease represents a major impact on morbidity and mortality worldwide. Cardiac shock wave therapy is a new potential option for the treatment of patients with chronic coronary disease and refractory angina. In the present study, we sought to determine the effects of shock wave therapy on the left ventricular mechanics, evaluated by speckle tracking echocardiography, as well as on myocardial perfusion and symptoms of patients with refractory angina. We prospectively studied 19 patients undergoing shock wave therapy with 3 sessions per week, on the 1st, 5th and 9th weeks, for a total of 9 weeks of treatment. The left ventricular mechanics was evaluated by global longitudinal strain using the speckle tracking echocardiography. Myocardial perfusion was assessed by myocardial scintigraphy with Technetium-99m Sestamibi, for determination of summed stress score (SSS). Clinical parameters were evaluated by the Canadian Cardiovascular Society (CCS) angina score, New York Heart Association (NYHA) heart failure score and quality of life by the Seattle Angina Questionnaire (SAQ). All data were measured prior to the treatment and 6 months after shock wave therapy. Our results demonstrated that shock wave therapy did not cause significant side effects and improved symptoms. Before treatment, 18 patients (94.7%) had CCS class III or IV angina, and 6 months later there was a reduction to 3 (15.8%), $p = 0.0001$, associated with improvement in SAQ (38.5%, $p < 0.001$). Thirteen (68.4%) were in NYHA class III or IV before treatment, with a significant reduction to 7 (36.8%); $p = 0.014$. No change was observed in the global SSS at 6-months follow-up (from 15.33 ± 8.60 baseline to 16.60 ± 8.06 post-treatment, $p = 0.155$). However, there was a significant reduction in the mean SSS of the treated ischemic segments (2.1 ± 0.87 pre *versus* 1.6 ± 1.19 post therapy, $p = 0.024$). The global longitudinal strain remained unchanged (-13.03 ± 8.96 pre *versus* -15.88 ± 3.43 6 months post-treatment, $p = 0.256$). In the same way, no significant difference was observed in the longitudinal strain of the left ventricular segments. We concluded that shock wave therapy is a safe procedure for the treatment of patients with refractory angina, resulting in better quality of life, improved myocardial perfusion of the treated segments, and preservation of left ventricular mechanics.

Descriptors: refractory angina; speckle tracking echocardiography; myocardial perfusion; left ventricular mechanics, shock wave therapy

INTRODUÇÃO

Doença coronariana, um grave problema de saúde pública

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 15 milhões de mortes por ano no mundo, representando 30% do total de óbitos. Deste total, dois terços das mortes decorrentes de doenças cardiovasculares ocorrem em países em desenvolvimento. A dislipidemia, hipertensão, tabagismo, obesidade e diabetes mellitus formam um conjunto de fatores de risco geralmente associados entre si, que em última análise causam a aterosclerose. A aterosclerose se constitui na principal doença degenerativa do mundo moderno, sendo, assim, um grave problema de saúde pública.¹⁻³

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por aproximadamente 1,3 milhões de óbitos no período de 2000 a 2004, constituindo um total de 32% de todos os óbitos nesse ano. Aproximadamente 15% do total de óbitos foram por doenças isquêmicas do coração. Ainda, no período de 2000 a 2005, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por aproximadamente 7,1 milhões de internações hospitalares (10% do total de internações hospitalares no país), totalizando aproximadamente 3,5 bilhões de reais de gastos para o Sistema Único de Saúde brasileiro.³

As síndromes coronarianas crônicas

Atualmente, as doenças crônico-degenerativas apresentam alta prevalência em nosso meio, e se antecipa que, com o envelhecimento acelerado da população brasileira pelo aumento da expectativa de vida e queda na taxa de natalidade, haverá

crescimento adicional desse grupo de doenças nos próximos anos. Dentre essas condições, destaca-se a aterosclerose e suas manifestações clínicas mais frequentes, como a angina de esforço (estável), o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular encefálico, além da morte súbita de origem cardiovascular. Apesar dos enormes avanços terapêuticos, que se traduziram, por exemplo, em redução da mortalidade associada às síndromes coronarianas agudas, a soma de todos esses elementos fará com que cresça, em particular, uma subpopulação especial de pacientes, qual seja, a de pacientes portadores de angina refratária.

Extrapolando os dados epidemiológicos obtidos nos Estados Unidos⁴ para a população brasileira, teríamos pelo menos 900 mil brasileiros com angina do peito e pelo menos 18 mil novos casos de angina por ano, baseados num total de 30 casos de angina estável para cada caso de IAM hospitalizado em um ano. Estima-se que 10 a 15% de todos os pacientes encaminhados para angiocoronariografia diagnóstica terão anatomia desfavorável para procedimentos de revascularização.⁵

De acordo com a Diretriz de Doença Coronária Estável da Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁶ a angina do peito é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em qualquer das seguintes regiões: tórax, epigástrio, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, sendo tipicamente desencadeada ou agravada com esforço físico ou estresse emocional e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados. A angina usualmente acomete portadores de doença arterial coronariana (DAC) com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica. Entretanto, pode também ocorrer em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão não controlada entre outros.

Por sua vez, define-se angina refratária como uma condição crônica (com pelo menos três meses de duração), caracterizada pela presença de isquemia miocárdica, determinada por insuficiência coronariana na presença de DAC, não passível de controle por meio de tratamento clínico-medicamentoso e onde não seja possível a revascularização do miocárdio, quer seja por meio de técnica percutânea (angioplastia) ou cirúrgica, a despeito da otimização do tratamento farmacológico máximo tolerado.⁵

Pacientes portadores de angina refratária apresentam incontestável comprometimento da qualidade de vida e representam considerável ônus ao sistema de saúde devido a admissões frequentes em unidades de emergência e realização de exames diagnósticos de alto custo (como medicina nuclear e angiocoronariografia invasiva), além de internações em unidades coronarianas. A manutenção ambulatorial de pacientes com esta condição contribui igualmente para o consumo de recursos pela utilização crônica de diversas medicações na tentativa de controle sintomático. Levantamento realizado pelo grupo especializado em angina refratária do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo mostrou que, em 9 anos de acompanhamento, pacientes diagnosticados como angina refratária consomem 50% a mais de recursos do Sistema Único de Saúde para o mesmo período de acompanhamento comparativamente a pacientes com angina estável (dados não publicados). Por estas razões, grandes centros de assistência em cardiologia começam a se organizar na tentativa de adequar o manuseio de pacientes portadores de angina refratária, ao mesmo tempo em que novas estratégias terapêuticas são exploradas.⁵

Tratamento atual da angina do peito refratária

A primeira etapa do tratamento da angina do peito refratária deve ser direcionada à otimização do tratamento clínico-medicamentoso. Nesse contexto, devem ser identificadas e tratadas as condições não-cardíacas que precipitem ou agravem o quadro anginoso, dentre elas anemia, fibrilação atrial com resposta ventricular não controlada, hipertensão arterial não tratada adequadamente, doença cardíaca valvar descompensada e doença da tiroide não controlada. A seguir, listamos as principais opções terapêuticas aprovadas ou experimentais para o manejo de pacientes com angina refratária: otimização do tratamento farmacológico (passo crítico no manejo desses pacientes pois, muitas vezes, a condição tida como refratária apresenta melhora clínica com o simples ajuste da medicação antianginosa); estimulação elétrica neural transcutânea; estimulação da medula espinhal; anestesia epidural torácica; simpatectomia torácica; bloqueio do gânglio estrelado esquerdo; revascularização transmiocárdica a laser; contrapulsção externa; terapia gênica; terapia celular.⁵

No entanto, apesar das diversas opções listadas acima, existe espaço e demanda clínica para que novas estratégias mais eficientes sejam desenvolvidas a fim de se proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes afetados por essa condição tão incapacitante. Nesse sentido, tem crescido o interesse da comunidade médica pela aplicação de ondas de choque no manuseio de pacientes portadores de angina refratária.

Fundamentos das ondas de choque

Onda de choque é uma onda sônica que se propaga rapidamente em um determinado meio (no caso, tecidos biológicos). Pode ser caracterizada como um impulso mecânico anterógrado com alta energia (pressão de pico elevada), rápido aumento de pressão e curta duração ($<10 \mu\text{s}$), seguido de uma fase tênsil negativa (Figura 1). Outra propriedade explorada em seu uso clínico é a focalização, a qual permite uma potencial aplicação da energia sobre áreas de interesse pré-determinadas. Os efeitos destas ondas sobre os tecidos envolvem deformação nas áreas de interface (alto grau estresse) e retração, o que leva à formação de cavidades.⁷

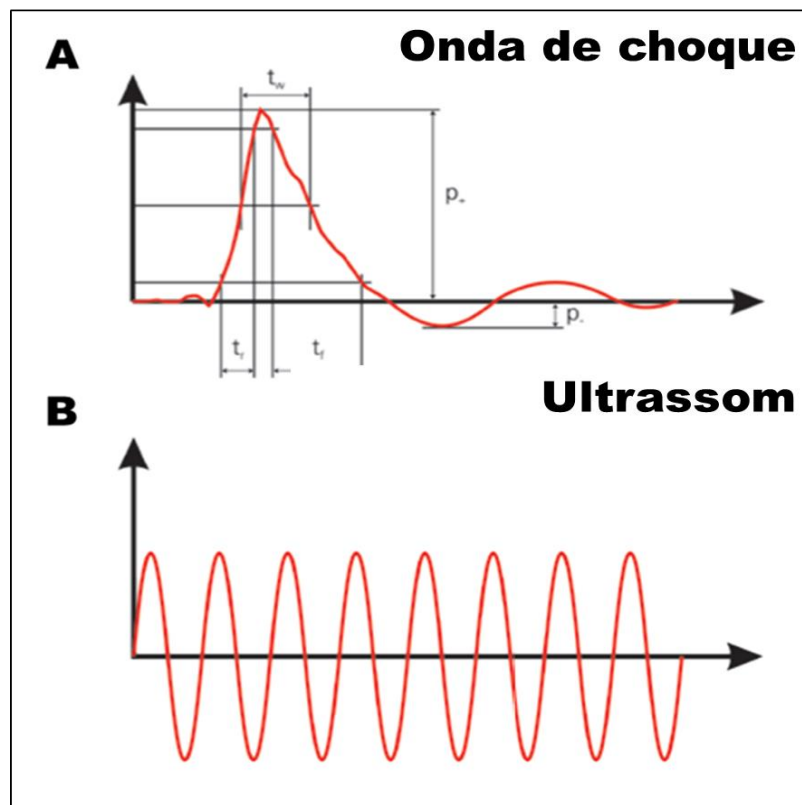


Figura 1: Representação gráfica das ondas acústicas de uso clínico e terapêutico. A onda de choque (A) é uma onda acústica anterógrada de alta energia, ciclo curto e que tem como efeitos biológicos a formação de cavitações e microjatos; o ultrassom (B) também é uma onda acústica, mas que se difere das ondas de choque por possuir oscilações periódicas limitadas por uma banda (frequência) e baixa energia. Reproduzido com permissão de Coleman AJ⁸

As ondas de choque podem ser geradas por diversos mecanismos, entre eles eletrohidráulicos, pizeoelétricos e eletromagnéticos. O mecanismo mais antigo e mais utilizado na prática clínica é o eletrohidráulico, no qual a onda de choque é gerada por um disparo de alta voltagem em um eletrodo submerso em líquido (Figura 2). A fagulha gerada é convertida em energia mecânica, que é direcionada por meio de um dispositivo semi-elipsóide com grande precisão, permitindo seu uso terapêutico.

As ondas de choque direcionadas geram um fluxo de energia na área a ser tratada, o qual pode ser medido em mJ/mm^2 . Esta força gerada pode ser controlada por meio da regulação da voltagem no gerador de partículas (Figura 2A). O dispositivo refletor aplicador das ondas de choque é posicionado junto à pele do paciente através de um molde especial (Figura 2B).

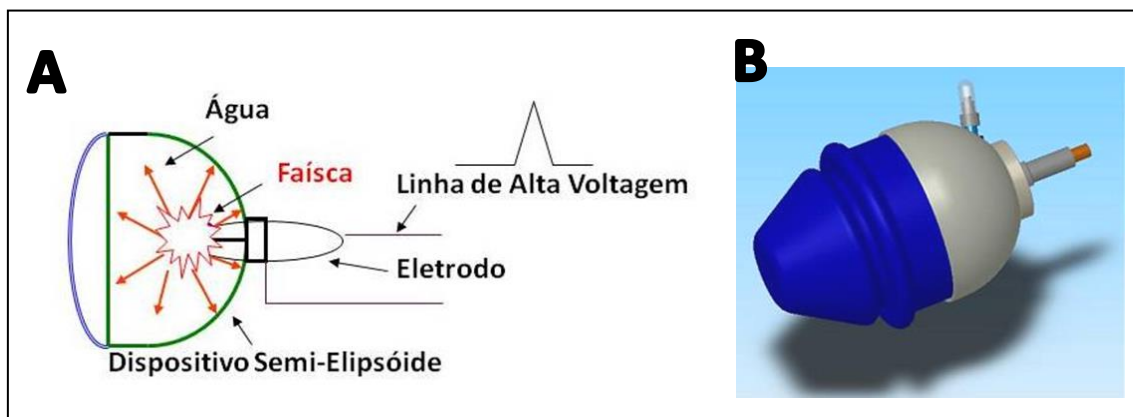


Figura 2: Esquema demonstrando a geração de ondas de choque (A) e dispositivo refletor aplicador das ondas de choque (B)

Há mais de 20 anos, a terapêutica baseada em ondas de choque extracorpóreas tem sido usada com sucesso em diversas condições clínicas. Desenvolvida na Alemanha, teve sua primeira aplicação clínica em 1980 no tratamento de litíase renal, em procedimento conhecido como litotripsia. Com o aperfeiçoamento da técnica nos

anos seguintes, a litotripsia tem destaque como opção no tratamento dessa condição. Em 1989, seu uso clínico foi expandido para o tratamento de fraturas de cicatrização lenta. Recentemente, seu uso está consagrado no tratamento de desordens musculoesqueléticas e na disfunção erétil.⁹

Os efeitos biológicos da terapia com ondas de choque, além dos efeitos mecânicos diretos, envolvem a formação de cavitações e microjatos. De maneira simplificada, a energia mecânica aplicada nos tecidos biológicos promove a formação de microbolhas no interior dos fluidos, as quais tem seu fluxo dificultado pelo obstáculo gerado pelas áreas de interface. Este fenômeno impede que as microbolhas sejam colapsadas de maneira simétrica/esférica, promovendo cavitações e a formação de microjatos. Estes microjatos atingem a área de interface a centenas de metros por segundo promovendo erosão e microperfurações nos vasos e membranas (Figura 3).^{10,11}

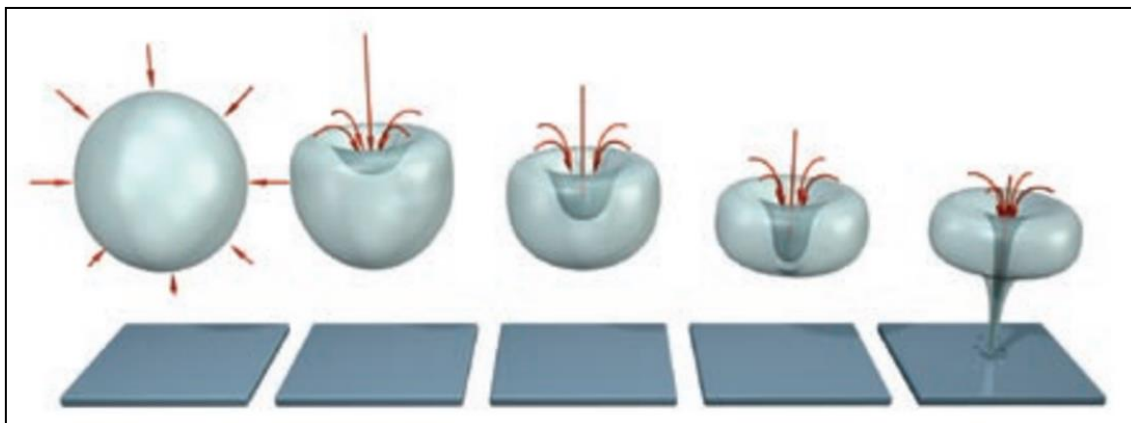


Figura 3: Efeitos biológicos da onda de choque sobre os tecidos biológicos: cavitação e criação de microjatos. Em áreas de interface, as bolhas geradas não podem ser colapsadas de maneira simétrica/esférica, uma vez que o obstáculo gerado dificulta o fluxo dos fluidos. Este fenômeno promove a cavitação e formação de microjatos que atingem a área de interface a centenas de metros por segundo levando a erosão e microperfurações nos vasos e membranas. Reproduzido com permissão de Coleman AJ⁸

Do ponto de vista fisiopatológico, aparentemente a aceleração dos processos de reparação mediada por ultrassom envolve um aumento do crescimento vascular local ou angiogênese.¹² Sucintamente, o processo de angiogênese pode assim ser descrito: imediatamente após a lesão tecidual, ocorre trombose nas terminações vasculares da região afetada. A seguir, há o brotamento de capilares a partir de vasos funcionais remanescentes próximos ao local da lesão. As células endoteliais ativadas liberam proteinases que degradam a membrana basal dos capilares adjacentes. Dentre estas proteinases, destacam-se os ativadores do plasminogênio, que convertem o plasminogênio em plasmina, que por sua vez leva à proteólise da laminina e fibronectina. Então as células endoteliais emitem pseudópodes e iniciam o processo de migração para o espaço perivascular através das junções na membrana basal. Finalmente, os brotos capilares assim formados coalescem para a formação de uma luz central, conectando-se a outros capilares recém-formados para criar alças capilares, alguns dos quais se desenvolverão em vasos maiores (por exemplo, arteríolas). Assim, aparentemente, para início e regulação da angiogênese existe envolvimento tanto de fatores mecânicos (pressão arterial, tensão de parede, estresse de cisalhamento, fluxo vascular aumentado, distensão dos vasos de tecidos em crescimento, etc.) como de fatores metabólicos ou químicos (citocinas, monocinas, fatores de crescimento vascular, etc.). Os miócitos cardíacos respondem a estímulos mecânicos, ativando várias vias de sinalização intracelular que são implicadas na manutenção e regulação das funções miocárdicas. Estes estímulos são ativados por mecanorreceptores incluindo canais iônicos ativados por estiramento, receptores celulares

transmembrana acoplados da proteína G, receptores do fator de crescimento e integrinas.

A complexa cascata de sinalizadores promove a ativação de fatores de transcrição nucleares e expressão de genes mecanossensitivos, seguida da síntese e liberação de fatores autócrinos e parácrinos, além da regulação dos mecanismos de proliferação, migração, diferenciação, hipertrofia e apoptose.¹³

Embora os mecanismos exatos pelos quais a terapia com ondas de choque atua no alívio da angina ainda não tenham sido completamente elucidados, dois efeitos principais podem contribuir com os resultados observados: a vasodilatação, responsável pelos efeitos imediatos, e a indução de neovascularização do tecido tratado, o que provavelmente contribui para os efeitos a longo prazo.¹⁴

Dessa forma, os efeitos mecânicos diretos, acompanhados da injúria tecidual, são capazes de levar a aumento do fluxo sanguíneo tecidual e ativar mecanismos de reparativos (Figura 4).¹⁵

Ultrassom e angiogênese

- **Estudos *in vitro***

Numa tentativa de elucidação do mecanismo molecular de reparação tecidual após terapia ultrassônica, testou-se a hipótese de que o óxido nítrico tem papel central nesta ação terapêutica. Valendo-se de células endoteliais de veia umbilical humana, observou-se que a terapia com ondas de choque rapidamente levou ao aumento da atividade da óxido nítrico sintetase endotelial. As ondas de choque mudaram a atividade da óxido nítrico sintetase endotelial para um estado de rápida ativação

enzimática e aumento da produção intracelular de óxido nítrico. Aceita-se que o aumento da produção de óxido nítrico pode levar à supressão da ativação do NF- κ B, determinando diminuição da atividade inflamatória local, permitindo a mais rápida recuperação tecidual.¹⁶

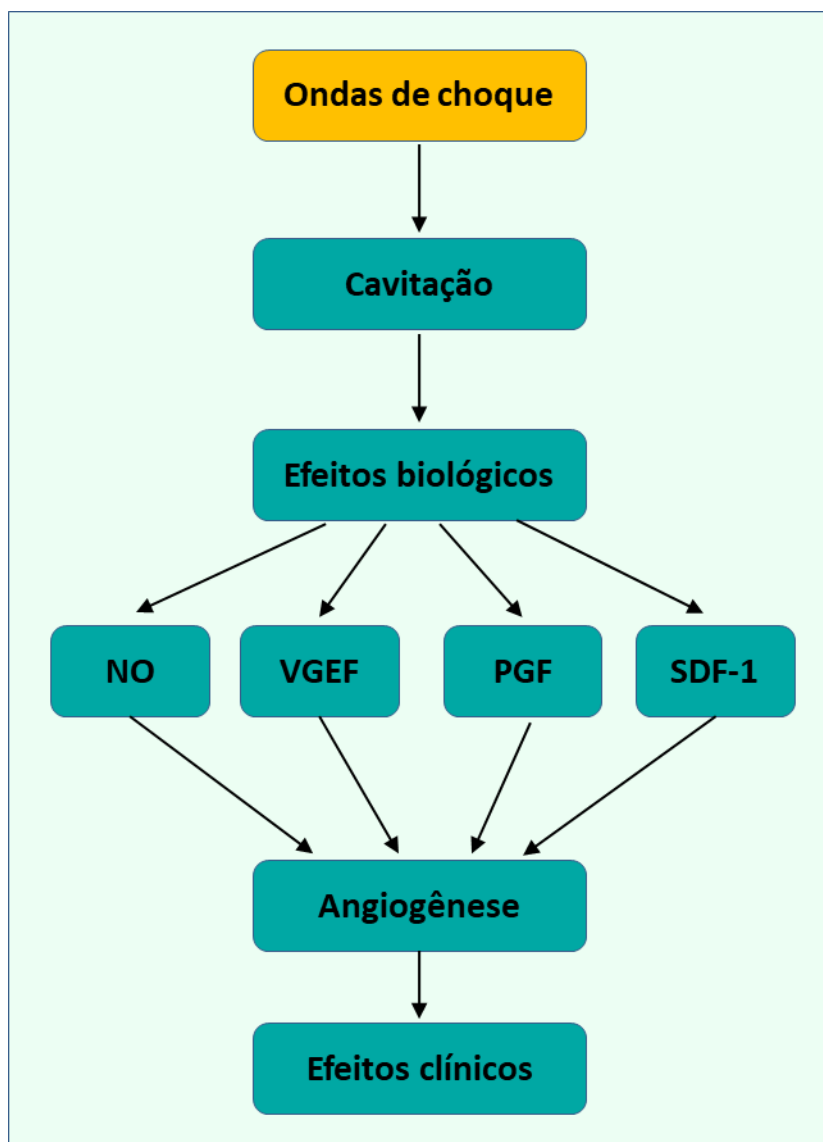


Figura 4: A aplicação de ondas de choque sobre os tecidos gera tensão sobre as membranas celulares e induz a formação de cavitações e microjatos. Como resultado, temos uma grande variedade de efeitos bioquímicos, incluindo a ativação da óxido nítrico sintetase (e consequente aumento da síntese de óxido nítrico - NO), hiperpolarização e ativação de RAS, supra-regulação de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), do seu receptor Flt-1 e PGF (fator de crescimento placentário), além de melhorar a expressão de SDF-1 (fator derivado do estroma)¹⁴

- **Estudos *in vivo* na cardiopatia isquêmica**

Vários estudos validaram o uso das terapias por ondas de choque como produtora de angiogênese fora do sistema cardiovascular.^{12,17}

Por outro lado, Nishida e colaboradores¹⁸ realizaram estudo na tentativa de desenvolver estratégia terapêutica não-invasiva para a cardiopatia isquêmica, examinando os efeitos *in vitro* e *in vivo* da terapia por ondas de choque e seu potencial angiogênico. Neste estudo, ondas de choque aplicadas *in vitro* sobre células de veia umbilical humana mantidas em cultura determinaram superexpressão de RNA mensageiro para o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seu receptor Flt-1. Em sequência, criou-se um modelo porcino de isquemia miocárdica crônica pela aposição de ameróide constritor sobre o segmento proximal do ramo circunflexo, o qual determina, em período de até 4 semanas, a oclusão lenta e progressiva da luz coronariana e subsequente disfunção ventricular, sem a ocorrência de IAM. A posterior aplicação de ondas de choque no miocárdio isquêmico levou à recuperação da função ventricular, do espessamento parietal sistólico e do fluxo sanguíneo regional, secundária à superexpressão *in vivo* do VEGF. No tocante à segurança, não foram observados eventos adversos relacionados ao procedimento terapêutico.

- **Estudos clínicos**

Diante da possibilidade de indução ao crescimento vascular, constatada por estudos experimentais, o passo seguinte foi testar a aplicação clínica das ondas de choque em condições caracterizadas por isquemia tecidual. Assim, Belcaro e colaboradores¹⁹ avaliaram a redução da dor e o aumento da microcirculação após 8

semanas de terapia com ondas de choque em 30 pacientes com doença arterial periférica crônica crítica (dor em repouso e/ou lesão trófica). O protocolo de tratamento consistiu na aplicação de ondas de choque 3 vezes/semana por 2 semanas. Avaliação final após 8 semanas de tratamento mostrou que não houve alteração da pressão arterial no membro tratado, enquanto o fluxo pelo Doppler colorido aumentou de maneira significativa, além de diminuição da pCO_2 e aumento da pO_2 transcutâneas. Do ponto de vista subjetivo e funcional, todos os pacientes observaram um aumento na capacidade de caminhada livre de dor e o tratamento foi muito bem tolerado.

Posteriormente, Caspari e Erbel²⁰ estudaram a aplicação da terapia por ondas de choque em pacientes com angina refratária, não candidatos a procedimentos convencionais de revascularização (percutânea ou cirúrgico). Os resultados deste trabalho confirmaram a redução dos episódios de angina e o aumento da perfusão miocárdica, sem eventos adversos relacionados. Os autores conseguiram, assim, demonstrar a segurança e exequibilidade da aplicação externa de ondas de choque por meio de dispositivo específico em pacientes com angina refratária. A melhora de sintomas e da perfusão miocárdica provavelmente foram mediados pelo aumento da vascularização (neoangiogênese) local.

Em outro trabalho com acompanhamento tardio de até 5 anos, Gutersohn e colaboradores²¹ acompanharam pacientes portadores de angina refratária e isquemia miocárdica documentada submetidos ao protocolo de aplicação das ondas de choque. A população de estudo representava a população de pacientes com angina refratária, limitante (classe funcional III ou IV), a despeito de terapia medicamentosa

maximamente tolerada, não candidatos a procedimentos de revascularização. O protocolo de tratamento consistiu na aplicação de cerca de 200 ondas de choque em 3 diferentes áreas do miocárdio em cada sessão, num total de 9 sessões durante 3 meses, em sessões a cada 3 semanas. O efeito agudo do tratamento foi mensurado 12 horas após as sessões – não houve alteração em sinais vitais, marcadores de lesão cardíaca, aparecimentos de arritmias e anormalidades na contratilidade regional, confirmando a segurança do procedimento nesta população. Quanto à eficácia, obteve-se alívio sustentado de angina por cerca de 20 meses, com aumento da tolerância ao esforço físico e aumento na perfusão miocárdica. A classe funcional de angina foi reduzida de $3,3 \pm 0,5$ para $1,9 \pm 0,8$ após o tratamento ($p < 0,01$) e a capacidade de trabalho físico aumentou de 58 ± 18 W para 111 ± 18 W ($p < 0,01$). Para afastar a possibilidade de efeito placebo como responsável pela melhora auto-referida pelos pacientes, realizou-se estudo de perfusão miocárdica por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), o qual demonstrou aumento significativo da perfusão tecidual nas áreas tratadas, ao passo em que nas áreas não-tratadas a perfusão se manteve inalterada.

Mais recentemente, o mesmo grupo de pesquisadores relatou a melhora clínica a curto e longo prazo de pacientes com angina refratária tratados por esta tecnologia. Em 60% dos pacientes, o estudo de perfusão revelou aumento de fluxo nas áreas tratadas, consoante com a redução da classe funcional de angina e excelente sobrevida livre de eventos em 5 anos.²²

De maneira geral, com base no conjunto de dados aqui apresentados, embora reflitam casuísticas com pequeno número de pacientes incluídos em estudos abertos,

não-controlados e não-randomizados, pode-se admitir a possibilidade de que a terapia com ondas de choque seja útil em pacientes com angina refratária por proporcionar alívio de sintomas, aumento da capacidade de exercício e aumento da perfusão miocárdica.

Diante do exposto acima, este protocolo de pesquisa clínica se propôs a estudar os efeitos mecânicos da terapia de revascularização extracorpórea com ondas de choque em pacientes com coronariopatia crônica sintomática e refratária, avaliados pela técnica ecocardiográfica de *speckle tracking*.

Ecocardiograma e *speckle tracking*

A análise de *strain* por meio de *speckle tracking* emerge como uma nova técnica ultrassonográfica para avaliação da mecânica ventricular. Ela analisa o movimentação da parede por meio do rastreamento de pontos (marcadores acústicos naturais) na imagem do ultrassom bidimensional. Esses marcadores variam entre 20 e 40 pixels e são igualmente distribuídos através do miocárdio, sendo analisados quadro a quadro. Um programa reconhece esses elementos e realiza automaticamente o processamento espacial e temporal da imagem. O deslocamento geométrico de cada ponto representa o movimento local da região marcada. Quando a taxa de enquadramento é conhecida, a mudança na posição do ponto ultrassonográfico permite a determinação da sua velocidade. Dessa forma, o padrão de movimento do tecido miocárdio reflete o padrão de movimento dos pontos. O seguimento desses pontos, que diretamente se correlaciona com a deformação miocárdica, gera vetores de deslocamento nos diversos sentidos, radial, circunferencial e longitudinal.

Rastreando esses pontos, o *strain* e *strain rate*, torção e *twist* podem ser calculados.^{23,24}

Strain corresponde à medida da deformação da parede ventricular, expressa como uma fração ou porcentagem da mudança de sua dimensão original (Figura 5).²⁵ Pode ser descrita matematicamente por $\epsilon = L - L_0/L_0$, onde ϵ corresponde ao *strain*, L o comprimento final e L_0 o comprimento inicial.²⁶ *Strain rate*, por outro lado, refere-se à velocidade com a qual essa deformação ocorre.²⁵ É representada pela equação $\epsilon(t) = L(t) - L(t_0)/L(t_0)$, sendo $L(t)$ o comprimento do objeto no instante “t” e $L(t_0)$ semelhante a L_0 (comprimento inicial). Essa deformação, por sua vez, pode ocorrer no sentido longitudinal (estreitamento-alongamento), radial (espessamento-encurtamento) e circunferencial (rotação horária e anti-horária).²⁶ O termo rotação, avaliado no plano longitudinal eixo curto, traduz a movimentação, em graus, dos pontos no sentido circunferencial. O termo torção deve ser usado para definir, da base ao ápice, o gradiente no ângulo de rotação do ventrículo esquerdo no eixo longitudinal, sendo expressa em graus/cm. A diferença absoluta entre as rotações da base e do ápice do ventrículo esquerdo equivale ao *twist*.²⁵

A vantagem do método de *speckle tracking* é que ele avalia o movimento dos pontos em duas dimensões ao longo da parede e não ao longo do feixe do ultrassom, e, portanto, é ângulo independente. As imagens obtidas a partir do plano paraesternal e apical são processadas *off-line*. Essa análise requer apenas um ciclo cardíaco, mas é imprescindível que a resolução da imagem seja de alta qualidade.^{24,27}

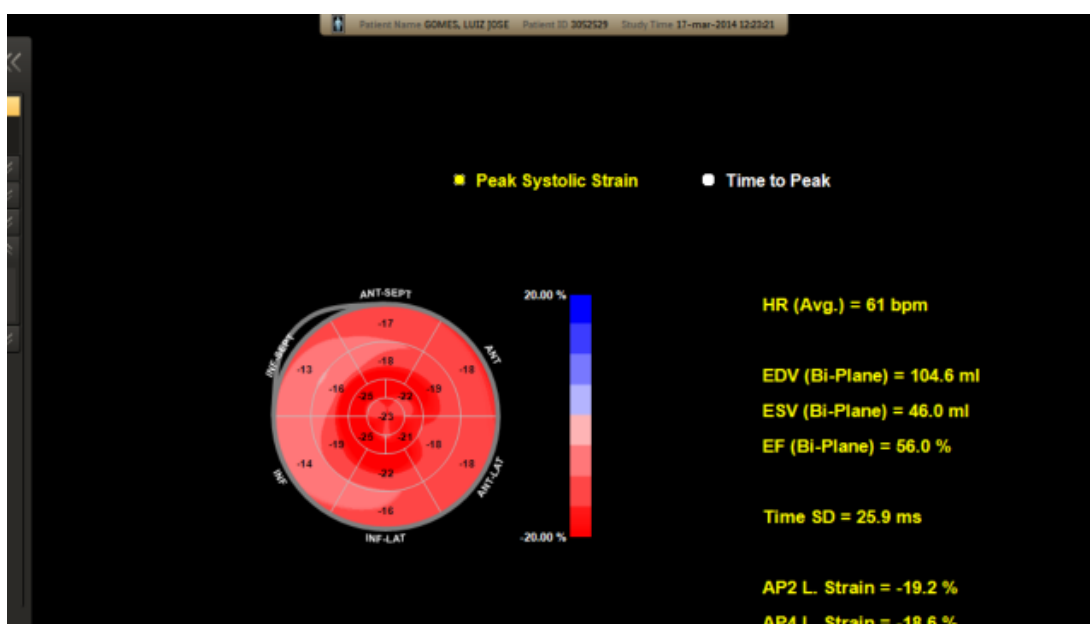
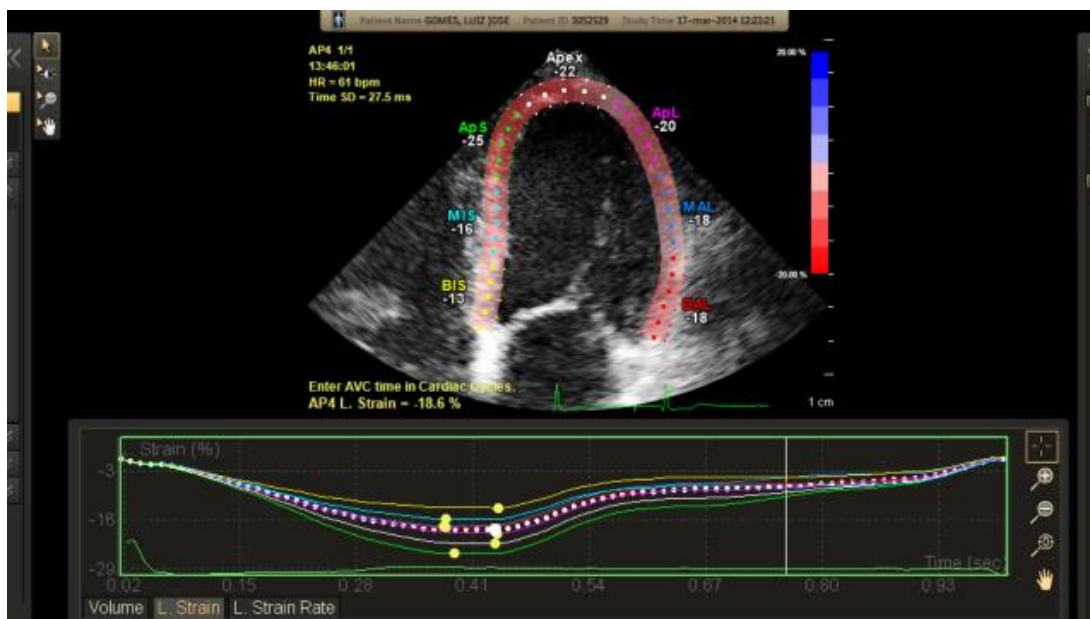


Figura 5: Exemplo de análise de deformação longitudinal (*strain* longitudinal) a partir da janela apical quatro câmaras (acima) e resultado final da mecânica ventricular por meio do esquema de *Bull Eye* (abaixo). *Software Q-station (Philips)* foi utilizado nesta análise

A necessidade de imagens de boa qualidade é a maior limitação desse método. Até o momento, a taxa de enquadramento ótima para o *speckle tracking* varia entre 50 e 70 quadros por segundo. Por esse motivo, em pacientes taquicárdicos ou em teste

de estresse pode haver sub-amostragem, com comprometimento da análise. Além disso, eventos muito rápidos que ocorrem durante o ciclo cardíaco, como as fases isovolumétricas, podem não aparecer e os valores do *strain* estarão reduzidos devido à sub-amostragem.²³

As medidas de *speckle tracking* foram validadas usando microcristais e ressonância magnética.^{28,29} Comparativamente à ressonância magnética, considerada o padrão-ouro para a análise de deformação do miocárdio, a análise por *speckle tracking* para áreas infartadas e não infartadas teve boa acurácia ($r=0,87$; $p<0,001$).²⁸

O *strain* e *strain-rate* podem ser indicadores sensíveis de doenças subclínicas, incluindo hipertensão arterial, diabetes, esclerose sistêmica, isquemia miocárdica, insuficiência mitral e cardiopatias não-isquêmicas, além de útil para análise de dano miocárdico após infarto e eficiência de revascularização miocárdica. Adicionalmente, tem se mostrado que *strain* e *strain-rate* são preditores de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca. A análise de *strain* e *strain rate* também tem sido usada com sucesso na detecção de isquemia e infarto do ventrículo esquerdo e avaliação da extensão da área infartada.^{23,29} Roes e colaboradores³⁰ demonstraram haver boa correlação entre *strain* global e regional e ressonância magnética na análise da extensão de cicatriz miocárdica pós-infarto. Becker e colaboradores³¹ avaliaram 53 pacientes com disfunção ventricular isquêmica, os quais foram submetidos à revascularização, e observaram que um valor de corte para o *strain* radial de 17,2% foi capaz de prever recuperação funcional após o procedimento, com acurácia similar à ressonância magnética.

Cintilografia de perfusão miocárdica

A cintilografia miocárdica é um método não invasivo que fornece informações valiosas sobre a perfusão miocárdica, permitindo identificar com alta sensibilidade e especificidade a presença de DAC, assim como gravidade, extensão e localização da isquemia.³²

O método baseia-se na injeção de um radioisótopo que se aloja no interior dos miócitos e tem sua distribuição captada por uma gama câmara. As imagens geradas são analisadas em repouso e após a indução de estresse cardiovascular (por meio de exercício ou de agentes farmacológicos), permitindo avaliar a perfusão do músculo cardíaco.

Apesar da cintilografia miocárdica ter sido originalmente desenvolvida como uma técnica de imagem planar, com suas limitações técnicas conhecidas (pobre contraste das lesões, sobreposição espacial das regiões miocárdicas e atenuação variável por estruturas não cardíacas como as mamas e a musculatura da parede torácica), as câmaras atuais possuem a capacidade de adquirir imagens do miocárdio enquanto se movimentam ao redor do paciente, armazenando os dados em programas de computador, permitindo análises em diferentes cortes e planos. Esta técnica tomográfica é chamada de imagem por utilização e fótons únicos incidentes (SPECT). O uso de SPECT tornou-se procedimento padrão na prática clínica devido a sua melhor resolução espacial e a capacidade de separar o miocárdio de estruturas anatômicas adjacentes, aumentando a acurácia diagnóstica do teste.³²

A análise da cintilografia é focada na comparação das imagens de estresse e de repouso. Quando a distribuição do radiofármaco no miocárdio for semelhante nas

duas etapas, as cavidades ventriculares e a espessura das paredes forem adequadas ao biotipo do paciente e a função do ventrículo esquerdo estiver nos limites da normalidade, a cintilografia é considerada normal (Figura 6). Quando há obstrução coronariana significativa, ocorre redução da reserva coronariana e hipoperfusão durante o estresse (Figura 7). Se esta alteração for reversível em repouso, evidencia-se isquemia e se a alteração for fixa, possivelmente está relacionada a infarto. A isquemia moderada ou severa pode causar disfunção sistólica manifestando-se como disfunção segmentar ou global do ventrículo esquerdo com melhora em repouso. Se a alteração perfusional for secundária a infarto, a anormalidade funcional será observada em repouso e após estresse.³²

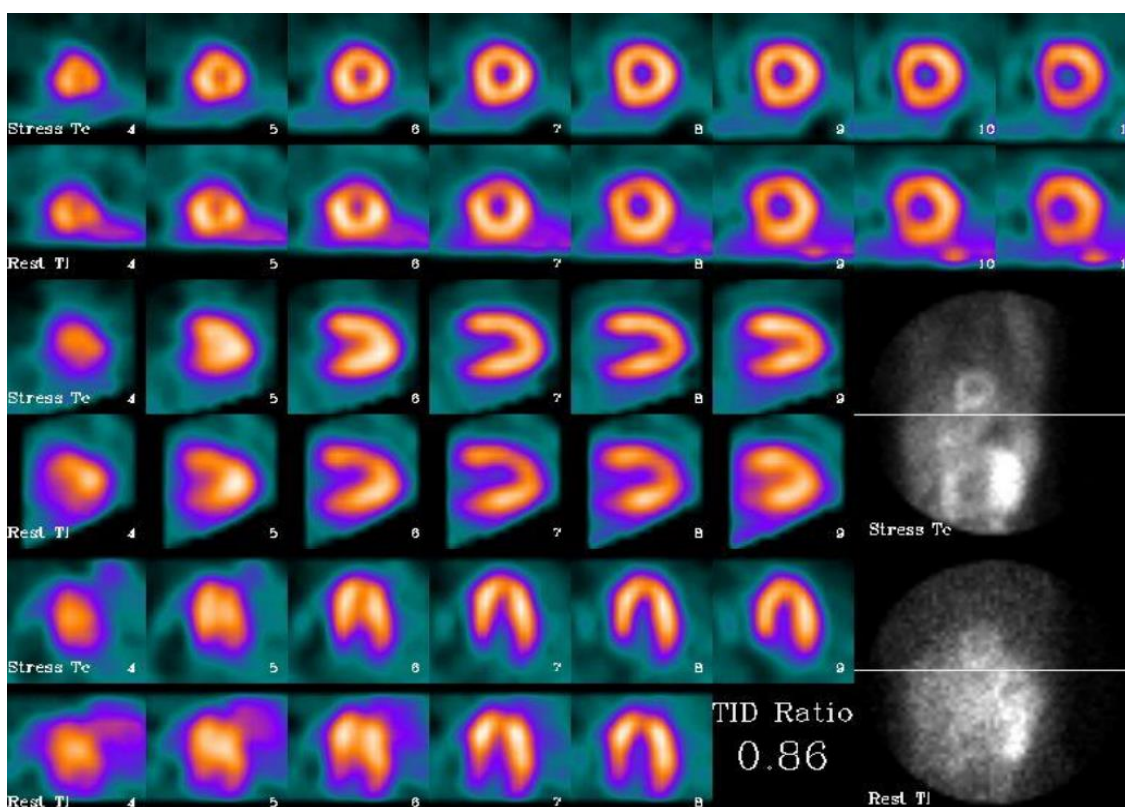


Figura 6: Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando a distribuição normal do radiofármaco em exame de cintilografia miocárdica

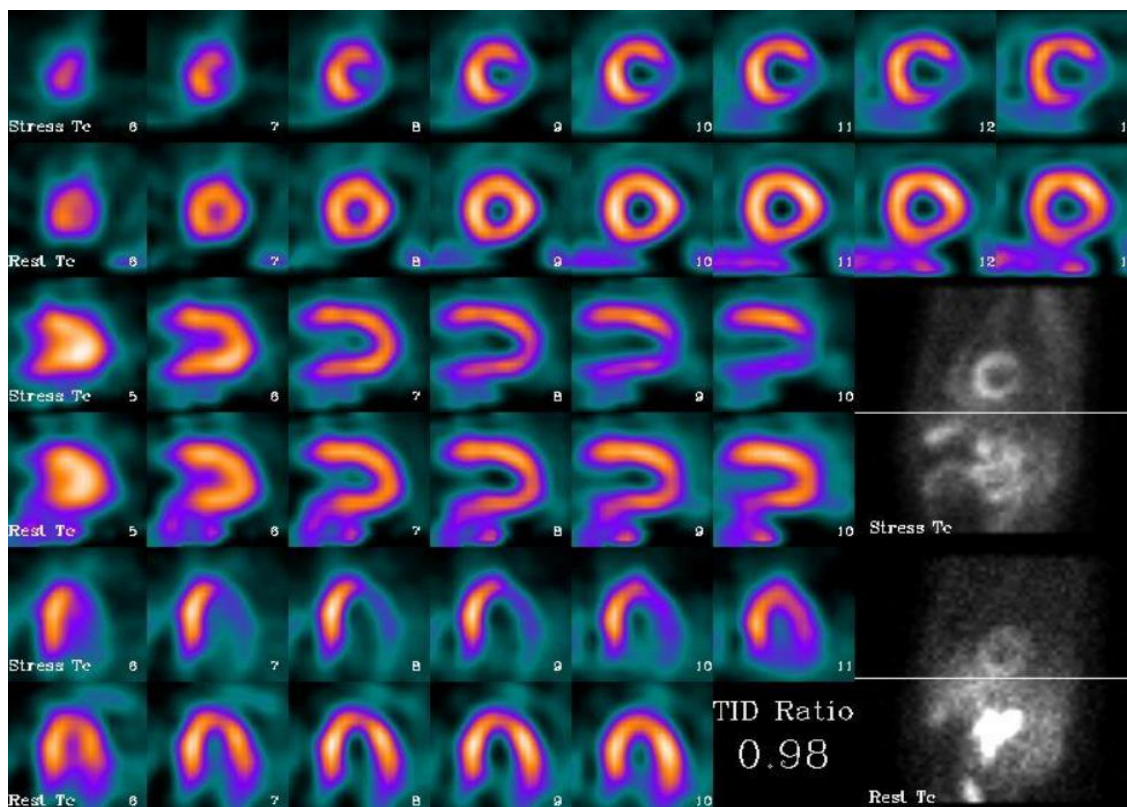


Figura 7: Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando hipoperfusão severa reversível em parede lateral e segmento infero-lateral, sugestiva de isquemia miocárdica em exame de cintilografia miocárdica.

Além de permitir a avaliação do território coronariano comprometido, o uso de programas de análise semi-quantitativa e quantitativa possibilita a quantificação da isquemia em escores de severidade. O SSS (*summed stress score*) reflete a intensidade da hipoperfusão miocárdica durante o estresse, o SRS (*summed rest score*) reflete a intensidade da hipoperfusão miocárdica durante o repouso e o SDS (*summed difference score*) é derivado da diferença entre os escores e está relacionado com a presença de isquemia (reversível).³³

O estudo sincronizado com o eletrocardiograma permite a análise funcional do ventrículo esquerdo e a obtenção dos volumes sistólico e diastólico finais e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A possibilidade de avaliar a cinesia segmentar e

global do ventrículo esquerdo aumentou a acurácia diagnóstica da cintilografia e acrescentou informação prognóstica aos achados perfusionais.^{34,35} A sensibilidade, especificidade e taxa de normalidade (utilizada para corrigir o viés de referência) da cintilografia miocárdica para o diagnóstico de DAC é de 88%, 74% e 91%, respectivamente.³⁶

A exposição à radiação pelo SPECT é similar à exposição da angiografia coronariana não complicada. As taxas de complicações associadas ao procedimento são geralmente relacionadas ao estímulo do esforço (exercício ou farmacológico), sendo estimadas em 0,01% de mortalidade e 0,02% de morbidade.³⁷

OBJETIVOS

Objetivo primário

O objetivo primário do presente estudo consiste na avaliação do efeito da terapia com ondas de choque na mecânica ventricular, determinada por meio da análise do *strain* longitudinal global e dos 16 segmentos ventriculares pela técnica ecocardiográfica de *speckle tracking*, antes e seis meses após a aplicação da terapia ultrassônica, em pacientes com angina refratária.

Objetivo secundário

Como objetivo secundário foi avaliado o efeito da terapia com ondas de choque nos sintomas clínicos, isquemia miocárdica e função ventricular esquerda. Para isso, foram estudados os seguintes parâmetros, antes e seis meses após a aplicação das ondas de choque:

- função sistólica do ventrículo esquerdo obtida por *speckle tracking* e modo convencional de Simpson utilizando ecocardiografia bidimensional;
- avaliação do escore de isquemia miocárdica (*Summed Stress Score* - SSS) utilizando cintilografia de perfusão miocárdica;
- avaliação da classe funcional da angina utilizando o escore do Sociedade Cardiovascular Canadense (*Canadian Cardiovascular Society* - CCS);
- avaliação da classe funcional de insuficiência cardíaca utilizando o escore da *New York Heart Association* (NYHA);
- - avaliação da qualidade de vida utilizando o *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ).

MÉTODO

População do estudo

De março de 2014 a janeiro de 2016 foram incluídos, de forma prospectiva, 19 pacientes portadores de angina refratária em acompanhamento ambulatorial no Núcleo de Estudos e Pesquisa em Angina Refratária do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os pacientes apresentavam sintomas de angina do peito apesar de estarem em tratamento clínico medicamentoso considerado ótimo por pelo menos 3 meses, e apresentavam evidências de isquemia miocárdica identificada pelo ecocardiograma de estresse e/ou pela cintilografia de perfusão miocárdica.

Para a inclusão, os indivíduos foram orientados sobre a natureza do estudo e foram obedecidos os critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes que tinham os seguintes critérios:

- Apresentar angina estável secundária à doença aterosclerótica documentada invasivamente por angiografia em classe funcional II, III ou IV, de acordo com a classificação da Sociedade Cardiovascular Canadense (CCS), após 3 meses de otimização da terapia medicamentosa;
- Não ser candidato a procedimentos de revascularização miocárdica pela extensão da doença de acordo com um painel de especialistas em cardiologia invasiva, cirurgia cardiovascular e cardiologia clínica;

- Apresentar evidências objetivas de isquemia miocárdica reversível pelos métodos de imagem (ecocardiograma sob estresse e/ou cintilografia de perfusão miocárdica);
- Ter idade ≥ 18 anos;
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentavam:

- Janela acústica limitada;
- Gravidez;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica grave, incluindo enfisema ou fibrose pulmonar;
- Diagnóstico concomitante de endocardite, miocardite ou pericardite em atividade;
- Participação em outro ensaio clínico nos últimos 3 meses antes da inclusão neste estudo;
- Incapacidade de cooperação e comparecimento às sessões de tratamento por dificuldades culturais ou sociais;
- Expectativa de vida ≤ 1 ano.

Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob nº 3562/10/151 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (CAPESQ 0578/11). Constituiu-se

em subprojeto do temático intitulado “Uso Terapêutico do Ultrassom na Doença Arterial Coronária Aguda e Crônica”, que teve financiamento FAPESP (2010/52114-1).

Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos a serem realizados, concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que consta no Anexo I.

Protocolo do estudo

Os pacientes foram submetidos a interrogatório clínico e exame físico completo, sendo que as informações referentes à idade, sexo, peso, altura, fatores de risco para doença aterosclerótica, angiografia coronária e terapia medicamentosa vigente foram armazenadas em banco de dados.

Após a avaliação basal, foram selecionados os segmentos isquêmicos para a terapia com ondas de choque. Segmentos com critérios para fibrose (ausência de viabilidade) ou com limitações técnicas para a aplicação das ondas de choque, bem como análise de *speckle tracking*, foram excluídos (Figura 8).

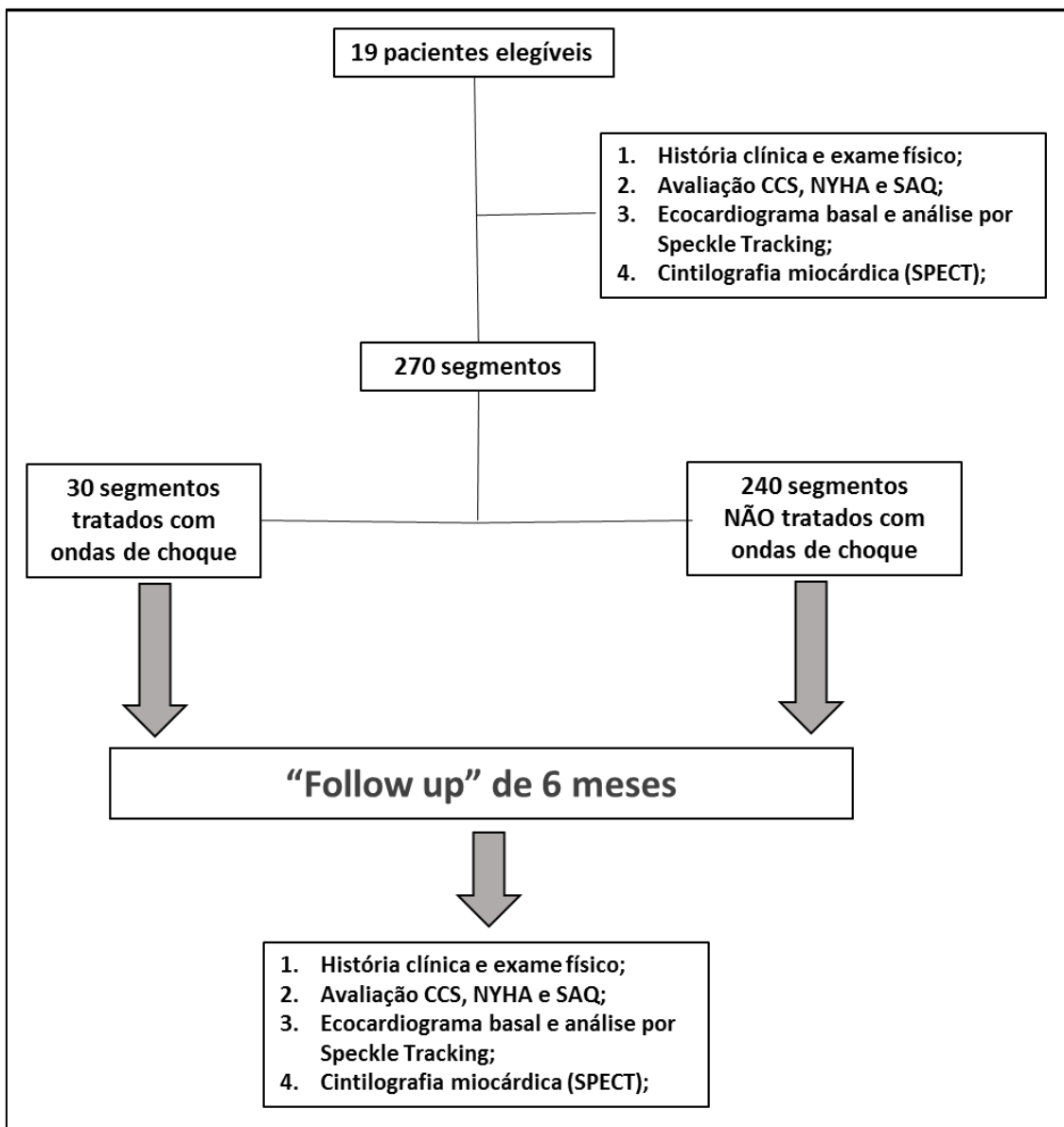


Figura 8: Representação esquemática do protocolo do estudo

Ecocardiograma convencional e *speckle tracking*

Os estudos ecocardiográficos foram realizados em plataforma comercialmente disponível IE33 (*Philips Medical Systems, Andover, MA – USA*), equipada com transdutores torácicos de banda larga de 2-5 MHz e 5-8 MHz. Todos os exames

ecocardiográficos foram realizados no Centro de Pesquisa em Ecocardiografia e Cardiologia do Instituto do Coração.

- **Ecocardiograma convencional**

O exame ecocardiográfico convencional incluiu medidas das dimensões do ventrículo esquerdo, movimentação das paredes e avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo conforme orientação da *American Society of Echocardiography*.³⁸

A função sistólica global e segmentar foi determinada pela técnica de *speckle tracking*. Os diâmetros das cavidades foram medidos pelo modo bidimensional obtidos pela incidência paraesternal eixo longo.

Para a determinação da função diastólica do ventrículo esquerdo, foi avaliado o fluxo da valva mitral pelo Doppler convencional, Doppler tecidual no anel mitral e fluxo de veias pulmonares. O fluxo mitral foi avaliado com o volume amostra do Doppler pulsado de 1 a 3 mm posicionado adjacente às extremidades das cúspides mitral. Foram obtidos os seguintes parâmetros: velocidade máxima da onda E (enchimento rápido, em cm/s), velocidade máxima da onda A (enchimento tardio, em cm/s), relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (TDE) em ms e tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV) em ms. Doppler tecidual: as velocidades parietais foram determinadas com volume amostra de 5 a 10 mm do Doppler pulsado posicionado no septo e parede lateral a pelo menos 1 cm do ponto de inserção das cúspides da valva mitral. Foram avaliadas as velocidades de relaxamento miocárdico: onda e' (relaxamento precoce em cm/s) e onda a' (relaxamento tardio em cm/s). O fluxo de veias pulmonares foi analisado com volume amostra de 2 a 3 mm do Doppler

pulsado posicionado 5 a 10 mm da cavidade atrial, onde foram determinados a relação entre os componentes anterógrado sistólico e diastólico e a velocidade e duração da onda A reversa, em cm/s e ms, respectivamente. A partir da avaliação destes parâmetros, a função diastólica foi classificada em: normal ou sem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (DDVE 0), disfunção diastólica tipo I ou alteração do relaxamento (DDVE 1), disfunção diastólica tipo II ou padrão pseudonormal (DDVE 2), disfunção diastólica tipo III ou padrão restritivo reversível (DDVE 3) e disfunção diastólica tipo IV ou padrão restritivo fixo (DDVE 4).

- **Ecocardiograma com *speckle tracking***

Para aquisição das imagens bidimensionais para análise por *speckle tracking*, o aparelho ecocardiógrafo foi ajustado para gravar 3 ciclos cardíacos com período de gravação 100 ms antes e após o ciclo. Foi utilizada a imagem em segunda harmônica, em escala de cinza, com taxa de enquadramento ajustada entre 40-80 quadros/s, seguindo a maioria das publicações na literatura. Esta taxa de enquadramento foi obtida tanto por ajustes indiretos, por meio da profundidade de imagem, abertura do feixe de ultrassom e resolução (ajustes gerais para a qualidade de imagem), como também por ajustes diretos permitidos pelos aparelhos ecocardiógrafos utilizados.

O tempo “evento sistólico” foi determinado ao início do exame por meio da marcação dos momentos de abertura e fechamento da valva aórtica. Subsequentemente foram obtidas imagens na janela apical do ventrículo esquerdo nas incidências três câmaras ou longitudinal, quatro e duas câmaras. Esta sequência seguiu a padronização do programa de análise, sendo a apical longitudinal (3 câmaras), a

utilizada para confirmação do momento do fechamento da valva aórtica, ou seja, confirmação do tempo sistólico.

O próximo passo foi a aquisição das imagens na janela paraesternal, eixo curto transversal do ventrículo esquerdo em seus 3 principais planos: basal, médio e apical. O nível basal do ventrículo esquerdo teve como referência anatômica a valva mitral, e o médio, os músculos papilares. Já o nível apical, sem marcador anatômico próprio, foi adquirido como um ponto o mais próximo possível do segmento 17 do ventrículo esquerdo, no qual ainda se mantinha adequada visibilização miocárdica, como também se observava pelo menos uma tendência à rotação em algum sentido, horário ou anti-horário. Para o eixo transversal, todo esforço foi realizado para se obter uma imagem o mais circunferencial possível, no intuito de se obter dados mais acurados de rotação e *twist*/torção do ventrículo esquerdo, além dos outros parâmetros previstos (velocidade, deslocamento, etc.).

Por fim, por se tratar de uma técnica extremamente dependente da qualidade da imagem adquirida, uma especial atenção e esforço foram endereçados neste sentido. Múltiplas imagens foram capturadas no decorrer do exame, visando se obter aquelas com melhor resolução espacial.

As análises de *speckle tracking* foram realizadas a partir das imagens bidimensionais, utilizando o *software Q-station (Philips Medical Systems, Andover, MA – USA)*. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, assim como o *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo foi automaticamente calculado pelo software. O ventrículo esquerdo foi dividido em 16 segmentos a partir das incidências padrão. A partir desses segmentos, as médias das medidas de *strain* longitudinal foram agrupadas em regiões

baseadas na perfusão coronariana das 3 principais artérias epicárdicas, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Segmentação do ventrículo esquerdo para quantificação pelo método de *speckle tracking*

Eixo transverso

- **Plano basal**
Anterior, anterolateral, inferolateral, inferior, septo inferior e septo anterior
- **Plano médio**
Anterior, anterolateral, inferolateral, inferior, septo inferior e septo anterior
- **Plano apical**
Anterior, anterolateral, inferolateral, inferior, septo inferior e septo anterior

Eixo longitudinal

- **Plano 3 câmaras**
Parede inferolateral (segmentos basal, médio e apical) e septo anterior (segmentos basal, médio e apical)
- **Plano 4 câmaras**
Parede anterolateral (segmentos basal, médio e apical) e septo inferior (segmentos basal, médio e apical)
- **Plano 2 câmaras**
Parede anterior (segmentos basal, médio e apical) e inferior (segmentos basal, médio e apical)

As medidas do *strain* longitudinal foram obtidas de um de três ciclos cardíacos consecutivos e não como uma média destes ciclos. O programa identifica as bordas endocárdicas e a movimentação do miocárdio foi rastreada em cada imagem. O *strain* longitudinal regional foi calculado automaticamente como a média do *strain* de cada segmento relacionado àquele território coronariano. Naqueles segmentos nos quais a

imagem foi inadequada, o examinador redefiniu a borda endomiocárdica para que uma melhor análise fosse efetuada. Se isso não fosse possível, aquele segmento era excluído.

Os segmentos analisados foram obtidos a partir do eixo longitudinal, considerando-se os planos de três, quatro e duas câmaras.

Cintilografia de perfusão miocárdica

O estudo cintilográfico com pesquisa de isquemia miocárdica foi realizado no equipamento comercial Infinia SPECT/CT (*NYSE: GE – General Electric Healthcare, Little Chalfont, Reino Unido*), com o uso padronizado do radiofármaco Tecnécio Sestamibi ^{99m}Tc na dose de 1,11 GBq e estresse farmacológico com adenosina. Os exames de medicina nuclear foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração. Os pacientes foram orientados a absterem-se de bebidas e comidas contendo xantina por pelo menos 24 horas antes do procedimento, bem como jejum absoluto de 4 horas. Para as análises de perfusão e isquemia, o ventrículo esquerdo de cada um dos 19 pacientes incluídos foi estratificado em 17 segmentos (Figura 9) conforme as recomendações atuais das respectivas sociedades de ecocardiografia, medicina nuclear e tomografia computadorizada.^{33,38,39,40}

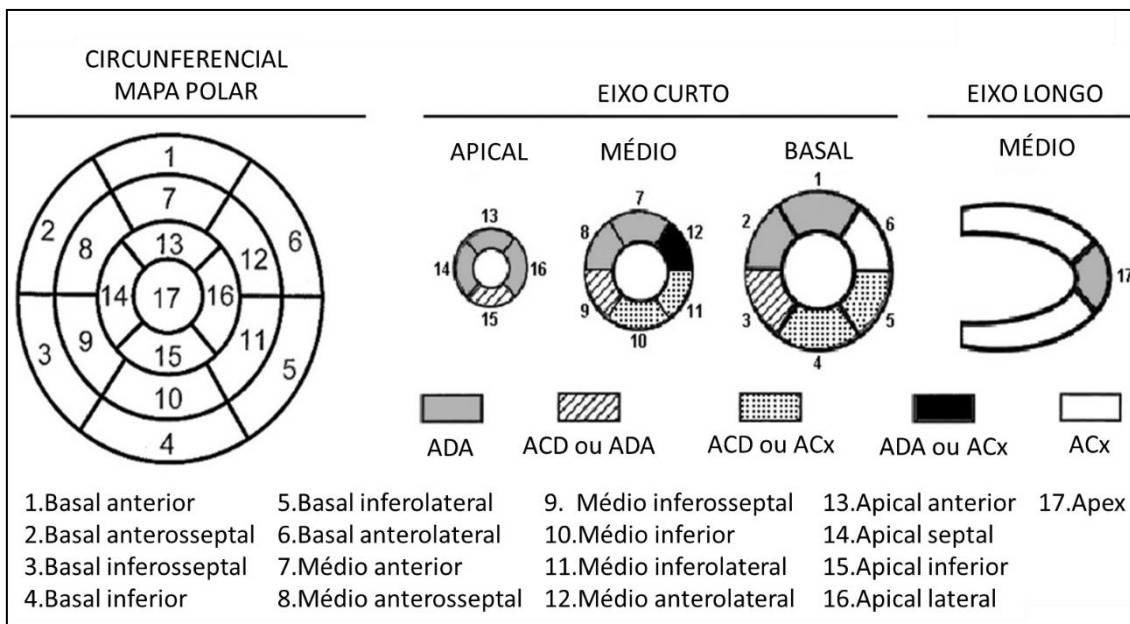


Figura 9: Estratificação do ventrículo esquerdo em 17 segmentos

Para o cálculo do escore cintilográfico os 17 segmentos do miocárdio foram individualmente graduados quanto a captação do radiofármaco em uma escala de 0 (normal) a 4 (intensamente reduzida). O resultado do escore é a soma do valor obtido em cada um dos segmentos analisados. O SSS é considerado normal se <4 , levemente anormal se entre 4 a 8, moderadamente anormal se entre 9 a 13 e, se maior que 13, severamente anormal. A quantificação da severidade e extensão da isquemia apresenta importante valor prognóstico.⁴¹

Avaliação dos sintomas de qualidade de vida

O SAQ, assim como os escores de funcionais de insuficiência cardíaca (NYHA) e de angina (CCS), foram aplicados no início da terapia (basal, com tratamento clínico otimizado) e após 6 meses do início da terapia com ondas de choque (resultados

tardios, relacionados à neovascularização), correlacionando os achados dos mesmos com alterações na perfusão miocárdica.

- ***Seattle Angina Questionnaire (SAQ)***

O SAQ é um questionário auto-aplicável, validado e reproduzível, constituído de 19 itens avaliando 5 aspectos da DAC: limitações físicas, estabilidade da angina, frequência da angina, satisfação com o tratamento e percepção da doença.⁴²

Por oferecer informações importantes no que se refere aos sintomas e comprometimento da qualidade de vida, ser prático, factível e de fácil aplicação, tem sido amplamente utilizado em estudos clínicos, inclusive como desfecho primário, como metodologia sensível, capaz de detectar alterações clínicas em pacientes com angina estável.⁴²

O questionário SAQ utilizado foi traduzido e validado para o português. O mesmo encontra-se no Anexo II e pode ser acessado pelo site da CVO (*Cardiovascular Outcomes Inc.* - <http://cvoutcomes.org/licenses>).

- **Classificação funcional da angina e insuficiência cardíaca**

Os sintomas anginosos foram classificados conforme a funcionalidade de acordo com a CCS (Tabela 2).⁴³

Os sintomas de dispneia secundários à insuficiência cardíaca foram classificados conforme a NYHA (Tabela 3).⁴⁴

Tabela 2: Classificação funcional de angina de acordo com a *Canadian Cardiovascular Society (CCS)*

CCS grading of angina pectoris	
Classe I -	Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos
Classe II -	Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou ao vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais
Classe III -	Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada
Classe IV -	Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto; os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso

Tabela 3: Classificação funcional de insuficiência cardíaca de acordo com a *New York Heart Association (NYHA)*

NYHA Functional Classification	
Classe I -	ausência de sintomas (dispnéia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais
Classe II -	sintomas desencadeados por atividades cotidianas
Classe III -	sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços
Classe IV -	sintomas em repouso

Tratamento com ondas de choque

O equipamento utilizado nas terapias foi o CARDIOSPEC™ da empresa *Medispec*, que oferece a possibilidade do ESMR™ - *Extracorporeal Shockwave*

Myocardial Revascularization ou revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque.

O equipamento consiste, basicamente, de uma unidade geradora de energia, painel de controle, braço mecânico acoplado a transdutor ultrassonográfico, aplicador e monitor de eletrocardiograma (Figura 10).



Figura 10: Foto ilustrativa do sistema aplicador das ondas de choque para revascularização em pacientes com angina refratária

O método utilizado pelo dispositivo CARDIOSPECTM na geração de ondas de choque é o eletrohidráulico. Neste modelo temos um eletrodo ligado a um gerador de alta voltagem posicionado proximalmente a um dispositivo refletor côncavo, sendo gerada uma faísca que promove a deformação de um diafragma o qual transmite a energia gerada para um reservatório de salina. O resultado é a geração de ondas de choque direcionadas, que podem ser focalizadas em áreas específicas do miocárdio.

Após a avaliação clínica e obtenção dos sinais vitais, o paciente foi posicionado na mesa e conectado ao monitor de eletrocardiograma. Gel para ultrassom foi colocado sobre a membrana do aplicador de ondas de choque e sobre a pele do paciente na região de contato com o aparelho. As áreas de interesse foram

identificadas com uso de transdutor ecocardiográfico acoplado ao braço mecânico, o qual permite a visualização do miocárdio em tempo real. As ondas de choque foram direcionadas por meio de sistema de ordenadas e abscissas, que posiciona o aplicador de tal maneira a focalizar as ondas de choque no miocárdio a ser tratado (Figura 11).

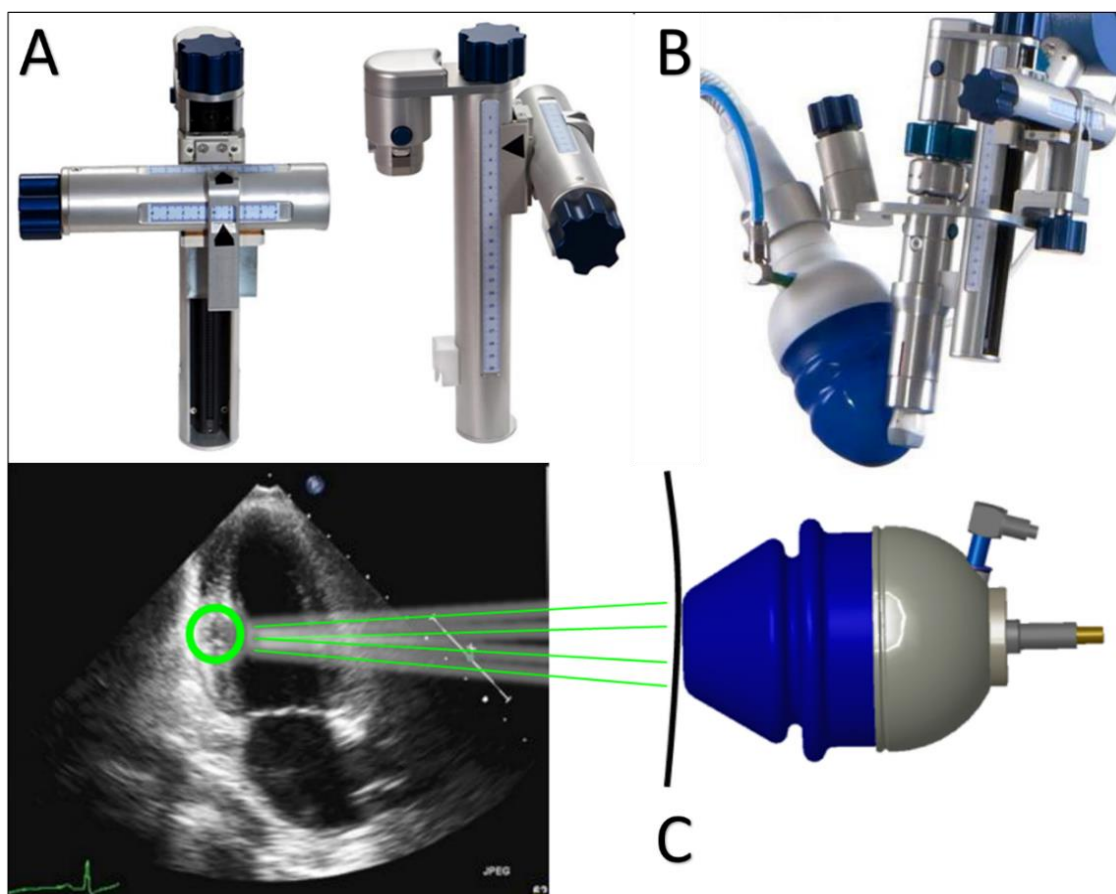


Figura 11: Régua que constitui o sistema de ordenadas e abscissas no direcionamento das ondas de choque (A). Sistema de posicionamento e aplicador montados e prontos para a aplicação (B). Representação da aplicação de ondas de choque no segmento médio da parede inferior guiada pela ecocardiografia (C). Imagem modificada do manual *CARDIOSPEC – operating manual*

Foram realizadas medidas de profundidade em mm na imagem estática do ecocardiograma bidimensional e distância em mm da linha central, as quais foram inseridas no sistema de ordenadas e abscissas para direcionar as ondas de choque na área de interesse. As áreas isquêmicas selecionadas foram segmentadas em zonas de

aproximadamente 1 cm² (8 a 10 mm), sendo que pelo menos 6 zonas isquêmicas diferentes foram localizadas e tratadas por sessão. Após o posicionamento do aplicador focado na região miocárdica a ser tratada, o número de terapias foi selecionado no painel de controle. Ao longo de 9 semanas de tratamento, foram realizadas 3 sessões de tratamento por semana, com intervalo mínimo de 48 horas entre elas, em 3 semanas (na primeira, quinta e nona semanas). Foram considerados tratados os pacientes submetidos a 9 sessões e/ou um mínimo de 5.400 terapias (Figura 12). A aplicação ocorreu de maneira semiautomática e sincronizada com o R do eletrocardiograma, concomitantemente à imagem do ultrassom. Cada área tratada recebeu 100 ondas de choque (Figura 13).

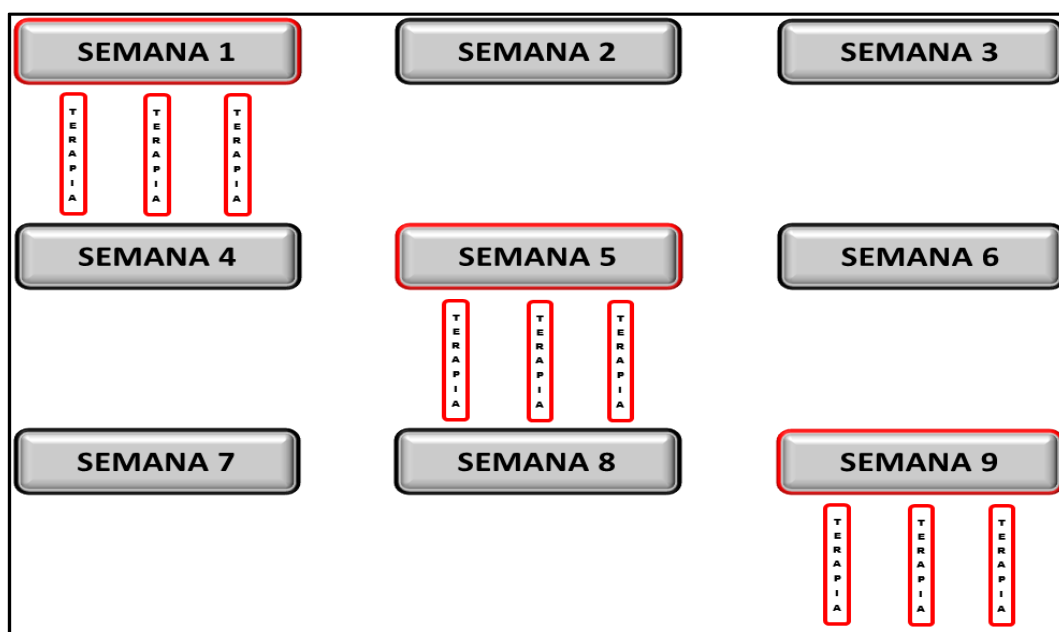


Figura 12: Protocolo de tratamento

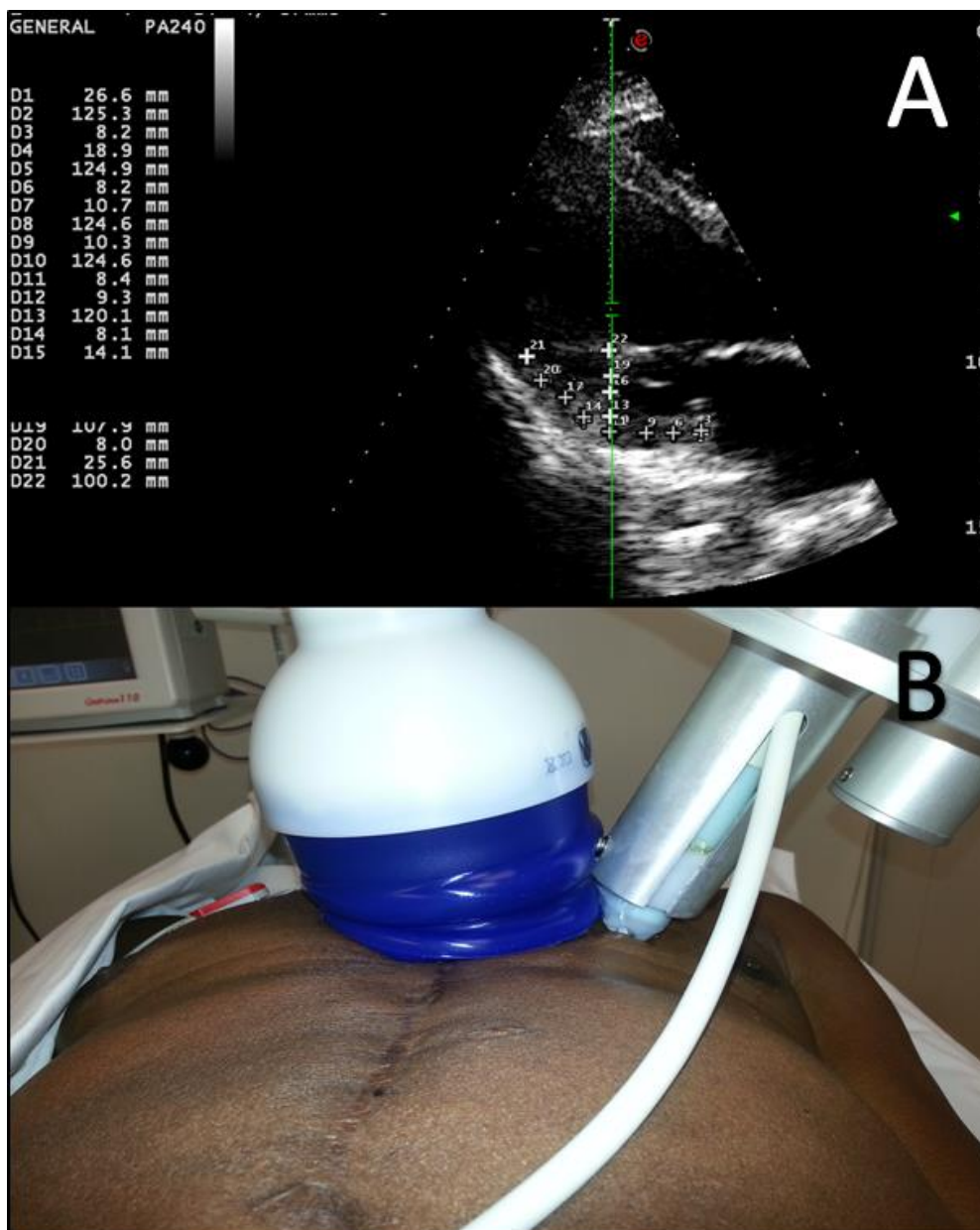


Figura 13: Medidas realizadas em imagem adquirida pela ecocardiografia bidimensional durante tratamento da parede ínfero-lateral (A) e posicionamento do transdutor e aplicador no tórax do paciente (B). Imagem autorizada pelo paciente em estudo

As terapias foram aplicadas ao longo de 30 a 40 minutos, a depender da frequência cardíaca do paciente e do número de terapias programadas. Durante cada sessão de tratamento, os pacientes foram continuamente interrogados e avaliados quanto a sintomas de origem cardíaca e outros eventos adversos. Após o término do procedimento, qualquer evento adverso notado foi prontamente registrado.

Exemplificamos abaixo dois casos reais de pacientes participantes do estudo, onde foram tratadas respectivamente as paredes ântero-septal e ínfero-lateral, com as medidas axiais na imagem bidimensional e a aquisição do artefato gerado durante a passagem da onda de choque pelo campo ultrassonográfico no momento da terapia (Figura 14).

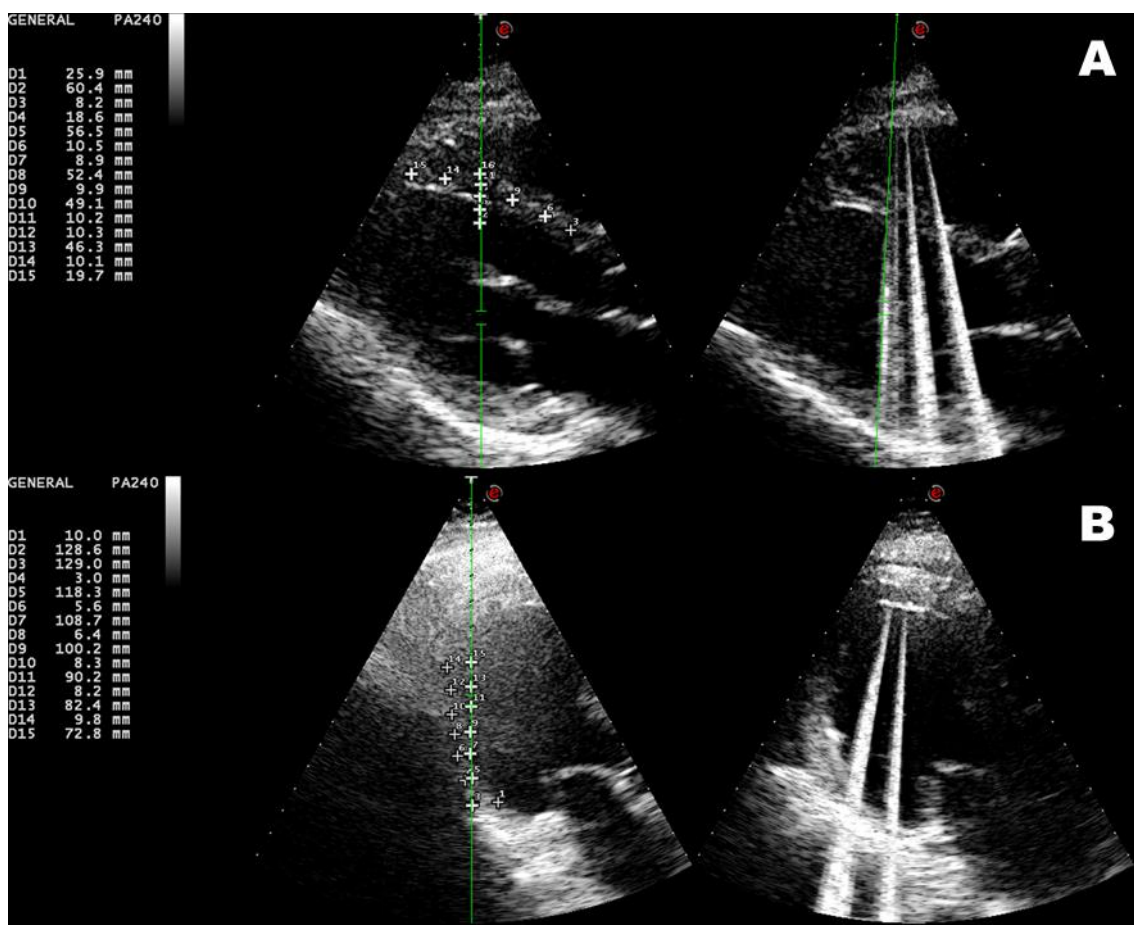


Figura 14: Tratamento da parede ântero-septal (A) e tratamento da parede ínfero-lateral (B), com as medidas axiais guiadas pela ecocardiografia bidimensional e o artefato gerado pela passagem da onda de choque no campo ultrassonográfico

Análise estatística

O tamanho da amostra foi definido em 19 pacientes após a estimativa do número necessário para atingir os objetivos em 18 pacientes, com nível de confiança de 95%, e considerada aceitável uma perda de acompanhamento de até 10%.

As variáveis contínuas foram descritas em função da média e desvio padrão e as categóricas como proporções ou porcentagens.

O teste t de Student pareado foi utilizado para comparar as médias das variáveis contínuas antes e após a terapia, desde que essas apresentassem distribuição normal. Como opção para as variáveis com distribuição não normal, foi utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon.

Na análise das variáveis qualitativas foi utilizado o teste não-paramétrico de McNemar.

Todos os dados foram analisados pelo programa de análise estatística SPSS-17 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram inicialmente incluídos 19 pacientes para a terapia com ondas de choque. As características clínicas dos pacientes estão descritas na Tabela 4. A média etária da amostra foi de $64 \pm 13,1$ anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino (74%). Foi observada uma alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, considerando que 17 (89%) dos pacientes apresentavam 3 ou mais fatores de risco cardiovascular. A presença de dislipidemia foi detectada em 95% dos pacientes, hipertensão em 95%, diabetes em 63% e sedentarismo em 74% do grupo estudado. A presença de doença multiarterial evidenciada por angiografia coronariana foi observada em 95% dos pacientes, sendo que 15 (79%) apresentavam coronariopatia triarterial. O histórico de IAM foi encontrado em 12 (63%) dos casos (Tabela 5).

Tabela 4: Caracterização clínica dos pacientes estudados

Variáveis	N = 19 pacientes
Idade (anos)	$64 \pm 13,1$
Sexo	
Masculino	14 (74%)
Feminino	5 (26%)
IMC (Kg/m ²)	$27,4 (\pm 3,6)$
Área de superfície corporal (m ²)	$1,88 \pm 0,16$
Fatores de risco cardiovascular	
Tabagismo	7 (37%)
Dislipidemia	18 (95%)
Obesidade	4 (21%)
Hipertensão arterial sistêmica	18 (95%)
Diabetes melito	12 (63%)
História familiar de DAC precoce	11 (58%)
Sedentarismo	14 (74%)
Doença vascular periférica	2 (11%)

Dados expressos como média \pm desvio padrão ou frequência (porcentagem). IMC = índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana

Tabela 5: Dados angiográficos e medicamentos dos pacientes estudados

Variáveis	N = 19 pacientes
Número de territórios coronarianos acometidos	
Uniarterial	1 (5%)
Biarterial	3 (16%)
Triarterial	15 (79%)
Infarto agudo do miocárdio prévio	13 (65%)
Revascularização	
Cirúrgica	12 (63%)
Percutânea	10 (53%)
Cirúrgica + percutânea	7 (47%)
Tratamento medicamentoso da doença arterial coronariana	
Ácido acetilsalicílico	17 (89%)
Clopidogrel	9 (47%)
IECA	13 (68%)
BRA	2 (11%)
Betabloqueador	19 (100%)
Antagonista dos canais de cálcio	9 (47%)
Nitrato	17 (89%)
Trimetazidina	13 (68%)
Ivabradina	2 (11%)
Estatina	19 (100%)
Antagonista da aldosterona	4 (21%)

Dados expressos como porcentagem. IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina

Em relação ao tratamento de revascularização prévios, 10 (53%) haviam sido submetidos a procedimento cirúrgico com implante de enxertos vasculares e 10 (53%) a angioplastia percutânea em algum momento da evolução da coronariopatia. Destes pacientes, 7 (47%) possuíam relato de revascularização combinada (enxertos cirúrgicos e angioplastias). Os pacientes estavam em tratamento clínico medicamentoso otimizado. Todos os pacientes estavam em uso de betabloqueador, estatina e antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico ou tienopiridínico). No controle

sintomático da angina, o uso de nitrato, trimetazidina e antagonista dos canais de cálcio foi observado respectivamente em 17 (89%), 13 (68%) e 9 (47%) dos indivíduos (Tabela 5). Não houve alterações no esquema terapêutico após seis meses da terapia com ondas de choque.

Eventos adversos

Eventos adversos foram registrados em 3 (15%) dos pacientes, sendo 1 episódio de fibrilação atrial aguda (nos intervalos entre as terapias) e 2 queixas de dor torácica atípica (não anginosas, sem alterações eletrocardiográficas novas e com marcadores negativos).

No período de acompanhamento de 6 meses, 3 pacientes deixaram o estudo por se recusarem a retornar para avaliação final. Durante o período de acompanhamento, 2 pacientes procuraram o pronto atendimento, sem confirmação de evento isquêmico instável e sem necessidade de internação hospitalar. As causas dos atendimentos foram 1 episódio vaso-vagal e 2 crises anginosas, sendo descartada síndrome coronariana aguda.

Não ocorreram óbitos ou eventos maiores na população do estudo durante o período de acompanhamento.

Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis clínicas

Em relação à análise da classe funcional de angina da CCS os pacientes foram agrupados conforme a gravidade dos sintomas de angina em dois grupos: pacientes

com CCS 1-2 e pacientes com CCS 3-4. Houve acréscimo significativo do número de pacientes classificados como CCS 1-2 após o tratamento (5,3% pré x 84,2% pós; $p=0,0001$), indicando melhora nos sintomas de angina dos pacientes com a terapia com ondas de choque (Tabela 6).

Tabela 6: Classificação funcional de angina *Canadian Cardiology Society* (CCS) pré e pós-terapia com ondas de choque

CCS	Pré-terapia		6 meses pós-terapia		p
	N	%	N	%	
1 - 2	1	5,3	16	84,2	0,0001
3 - 4	18	94,7	3	15,8	

Da mesma forma, no que diz respeito à classificação de insuficiência cardíaca, os pacientes foram agrupados conforme a gravidade dos sintomas em dois grupos: pacientes com NYHA 1-2 e pacientes com NYHA 3-4. Observou-se melhora na classe funcional da NYHA após o tratamento com ondas de choque, com acréscimo significativo do número de pacientes em classes 1-2 (31,6% pré x 63,2% pós, $p=0,0143$), como demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7: Classificação funcional de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* (NYHA) pré e pós-terapia com ondas de choque

NYHA	Pré-terapia		6 meses pós-terapia		p
	N	%	N	%	
1 - 2	6	31,6	12	63,2	0,0143
3 - 4	13	68,4	7	36,8	

A análise do SAQ constatou uma melhora significativa no escore global após o tratamento com terapia de ondas de choque. Além disso, também houve melhora na capacidade física, estabilidade da angina, frequência da angina, satisfação com o tratamento e percepção da doença (Tabela 8).

Tabela 8: Avaliação do Questionário de Angina de Seattle (SAQ) antes e após o tratamento com ondas de choque

Variável	Pré-terapia	6 m pós-terapia	p
CF	38,08 ± 19,41	65,76 ± 18,77	<0,001
EA	43,42 ± 26,14	68,42 ± 23,34	0,003
FA	45,26 ± 22,45	80,53 ± 24,15	<0,001
ST	63,82 ± 19,72	79,28 ± 11,79	0,002
PD	40,79 ± 25,29	67,98 ± 22,27	<0,001
TOTAL	46,27 ± 15,12	72,39 ± 12,94	<0,001

Dados expressos como média ± desvio padrão. CF = capacidade física; EA = estabilidade da angina; FA = frequência da angina; ST = satisfação com tratamento; PD = percepção da doença

Efeito da terapia com ondas de choque na perfusão miocárdica avaliada pela cintilografia miocárdica

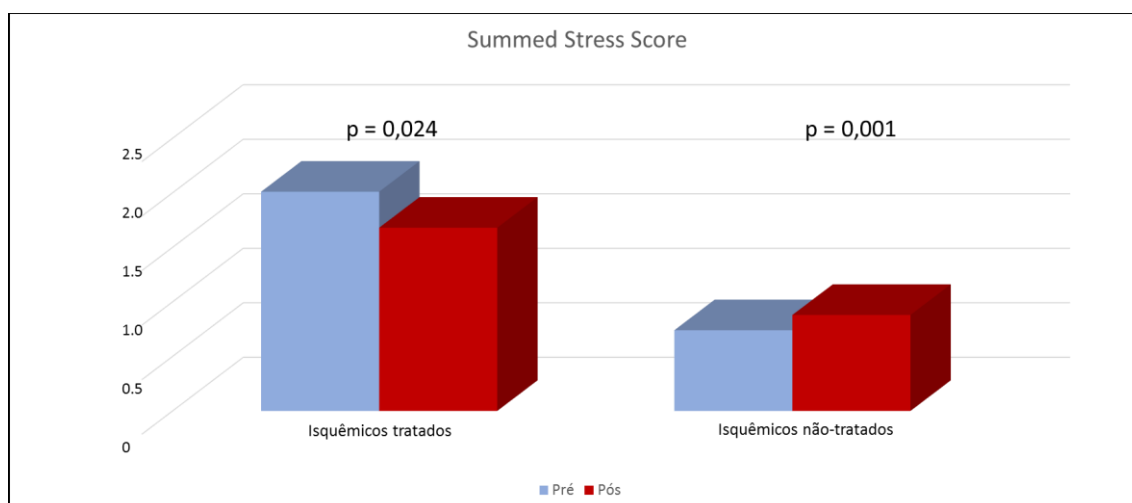
O SSS foi o índice cintilográfico utilizado para avaliar a perfusão miocárdica nos pacientes tratados com ondas de choque. Do total de 19 pacientes inicialmente incluído no estudo, 15 (79%) concluíram a avaliação por meio de cintilografia miocárdica antes e 6 meses após o tratamento com ondas de choque. Após a terapia, não houve melhora significativa no escore global dos pacientes que receberam o tratamento. Não foi possível, também, detectar melhora significativa da fração de ejeção por meio desse método (Tabela 9).

Tabela 9: Avaliação da perfusão miocárdica pré e pós terapia com ondas de choque

Variável	Momento	N	Média	p
SSS	Pré- terapia	15	15,33 ± 8,60	0,157
	6 meses pós-terapia	15	16,60 ± 8,06	
FEVE (%)	Pré- terapia	15	45,80 ± 12,53	0,640
	6 meses pós-terapia	15	45,20 ± 13,28	

Dados expressos como média ± desvio padrão. SSS: *summed stress score*; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Por outro lado, quando se avaliou a perfusão dos segmentos isquêmicos não tratados e os tratados separadamente, observou-se melhora perfusional naqueles segmentos que receberam ondas de choque. Assim, houve alteração do escore da cintilografia nos segmentos nos dois grupos avaliados, de modo que ocorreu um acréscimo significativo do escore no grupo sem tratamento e um decréscimo significativo naquele grupo tratado (Figura 15).

**Figura 15:** Avaliação da perfusão miocárdica comparando-se os segmentos isquêmicos tratados *versus* os isquêmicos não tratados

Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis ecocardiográficas

Não houve variação significativa do diâmetro ou volume do ventrículo esquerdo, nem tão pouco no grau de disfunção diastólica após o tratamento (Tabela 10).

Tabela 10: Avaliação das variáveis ecocardiográficas pré e pós terapia com ondas de choque

Variável	Pré-terapia	6-m pós-terapia	p
DDFVE (cm)	5,4 ± 0,7	5,3 ± 0,7	0,546
VDFVE (ml)	134 ± 33	137 ± 53	0,637
Função diastólica			
Normal	2 (10,5%)	4 (21%)	0,08
Grau I	13 (68,5%)	12 (63,1%)	
Grau II	2 (10,5%)	1 (10,5%)	
Não-analisável	2 (10,5%)	2 (10,5%)	

Dados expressos como média ± desvio padrão ou frequência (porcentagem). FE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; VDF = volume diastólico final do ventrículo esquerdo

Por outro lado, embora tenha-se evidenciado uma melhora absoluta no *strain* global longitudinal, a análise de *speckle tracking* não mostrou diferença significativa quando comparadas as fases pré e pós terapia com ondas de choque. O mesmo ocorreu quando foram analisados separadamente apenas os segmentos isquêmicos submetidos ao tratamento *versus* aqueles não tratados (tabelas 11 e 12).

Tabela 11: Análise de *speckle tracking* – strain longitudinal global e regional

Variável	Pré-terapia	6-m pós-terapia	p	
FEVE (%)	52,4 ± 10,4	53,6 ± 9,0	0,385	
SLG (%)	-13,03 ± 8,96	-15,88 ± 3,43	0,256	
A3C Strain longitudinal (%)	Bas-Post	-11,31 ± 8,92	-14,92 ± 3,28	0,198
	Med-Post	-13,92 ± 4,80	-16,38 ± 5,41	0,09
	Ap-Post	-15,85 ± 3,44	-15,77 ± 4,80	0,929
	Ap-AntSept	-17,31 ± 5,25	-19,31 ± 5,47	0,164
	Med-AntSept	-14,62 ± 4,84	-13,85 ± 4,06	0,594
	Bas-AntSept	-12,00 ± 2,74	-12,85 ± 3,39	0,286
	GLOBAL	-14,75 ± 3,73	-15,73 ± 3,74	0,245
	A4C Strain longitudinal (%)	Bas-Sept	-12,54 ± 4,24	-13,00 ± 3,27
Med-Sept		-12,38 ± 4,07	-13,69 ± 3,57	0,334
Ap-Sept		-19,85 ± 5,44	-19,69 ± 5,06	0,918
Ap-Lat		-15,62 ± 4,79	-17,15 ± 3,93	0,172
Med-Lat		-15,08 ± 4,61	-14,69 ± 4,15	0,706
Bas-Lat		-16,46 ± 5,21	-15,69 ± 3,09	0,524
GLOBAL		-15,42 ± 3,90	-15,96 ± 3,34	0,484
A2C Strain longitudinal (%)		Bas-Inf	-13,54 ± 2,73	-14,00 ± 4,30
	Med-Inf	-13,62 ± 4,39	-14,77 ± 5,13	0,392
	Ap-Inf	-19,54 ± 5,39	-18,23 ± 5,66	0,351
	Ap-Ant	-15,62 ± 5,03	-16,00 ± 4,56	0,747
	Med-Ant	-16,31 ± 3,95	-15,15 ± 4,00	0,285
	Bas-Ant	-15,15 ± 4,51	-16,15 ± 4,88	0,507
	GLOBAL	-15,68 ± 3,70	-15,98 ± 4,15	0,739

Dados expressos como média ± desvio padrão. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG = strain longitudinal global; A3C = apical 3 câmaras; A4C = apical 4 câmaras; A2C = apical 2 câmaras

Tabela 12: Strain longitudinal global nos segmentos isquêmicos tratados e não tratados

Tratamento	Pré-terapia	6-m pós-terapia	p
Não	-13,20 ± 5,92	-15,04 ± 4,53	0,977
Sim	-15,18 ± 4,90	-15,07 ± 4,24	0,178

A Figura 16 ilustra exemplo de paciente do sexo masculino, 68 anos, com angina refratária, em classe funcional III, que apresentava isquemia miocárdica em

parede inferior. O paciente foi submetido à terapia com ondas de choque na parede inferior do ventrículo esquerdo por 9 semanas. A cintilografia de perfusão miocárdica demonstrou melhora do SSS de 14 para 10 após a terapia com ondas de choque. O ecocardiograma com *speckle tracking* evidenciou *strain* longitudinal global de -19,6% antes e -17,6% após o tratamento com terapia com ondas de choque. Houve melhora significativa dos sintomas de angina e do SAQ no acompanhamento de 6 meses.

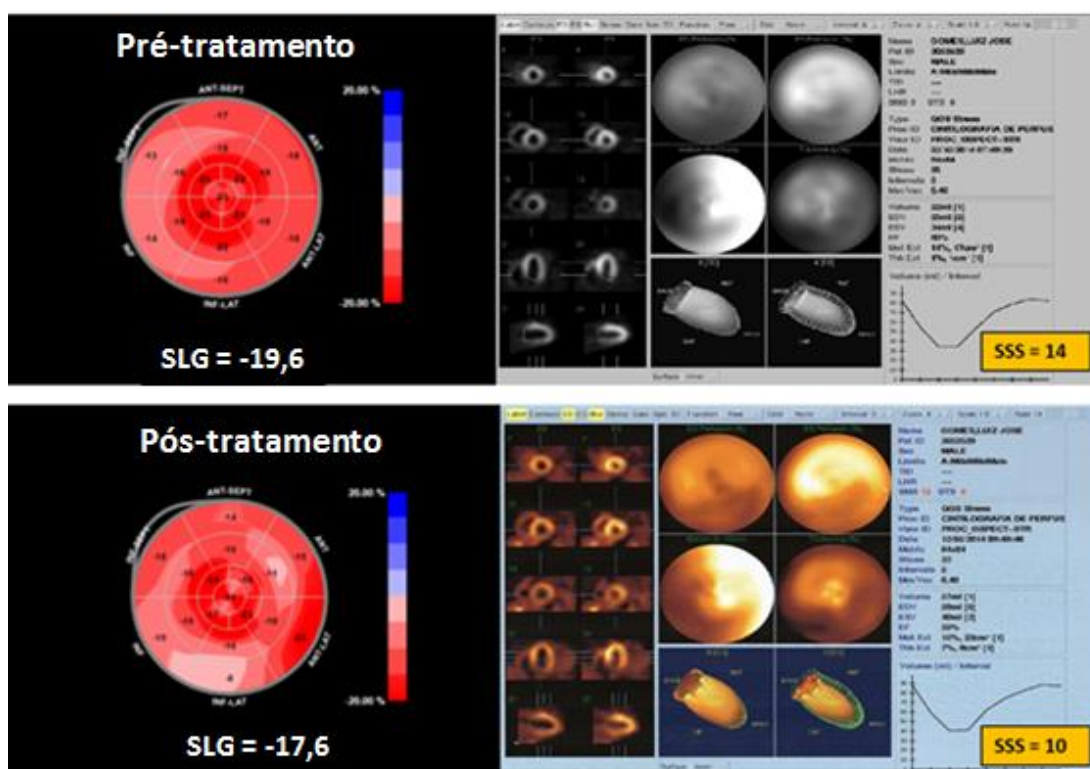


Figura 16 – Imagens de *bull eye* obtidas pela de ecocardiografia com *speckle tracking* antes (superior à esquerda) e após o tratamento (inferior à esquerda) de um paciente de 68 anos com angina refratária em classe funcional III submetido à terapia com ondas de choque. O *strain* longitudinal global foi determinado em -19,6% antes - 17,6% após o tratamento. A cintilografia de perfusão miocárdica demonstrou melhora do SSS de 14 para 10 após a terapia com ondas de choque (imagens à direita)

DISCUSSÃO

A doença aterosclerótica coronariana representa um grande impacto em morbidade e mortalidade em todo mundo.⁴⁵ Nesse contexto, a terapia com ondas de choque se apresenta como uma nova abordagem não invasiva para o tratamento de pacientes com angina refratária.

Nosso estudo avaliou, pela primeira vez na literatura, o efeito da terapia de ondas de choque na mecânica ventricular utilizando a técnica de ecocardiografia com *speckle tracking*. Demonstramos que a terapia com ondas de choque melhora os sintomas de angina e insuficiência cardíaca, melhora a perfusão miocárdica nos segmentos miocárdicos tratados e preserva a função ventricular sistólica em pacientes com angina refratária. Nossas análises demonstraram manutenção do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo antes e 6 meses após a terapia, e que não houve diferença quando foram analisadas exclusivamente as mecânicas dos segmentos isquêmicos nas fases pré e pós-terapia. Além dos efeitos terapêuticos, em consonância com os dados apresentados na literatura, a terapia de ondas de choque se mostrou segura em nossa população de pacientes. Durante todo o protocolo, foram registrados efeitos adversos em 3 (15%) pacientes, sendo eles um episódio de fibrilação atrial aguda ocorrida no intervalo trimestral entre as sessões de terapia e duas queixas de dor torácica osteomuscular, relacionadas à compressão do aplicador sobre o tórax. Dessa forma, nosso estudo contribui para reforçar o potencial dessa nova terapia em pacientes com angina refratária.

Desde 2010, alguns estudos foram publicados relatando a segurança e eficácia dessa modalidade para o tratamento da angina, bem como demonstrando os efeitos das ondas de choque na neoangiogênese do miocárdio isquêmico. O estudo inicial de

Wang e colaboradores,⁴⁶ em uma série de casos com 9 pacientes, não identificou nenhum efeito adverso significativo, nem tão pouco aumento dos marcadores enzimáticos (creatino-quinase, creatino-quinase MB e aspartato aminotransferase) após 9 sessões de terapia, demonstrando dessa forma ausência de danos maiores ao fígado e coração nesses pacientes.

Os efeitos das ondas de choque na neovascularização não estão totalmente elucidados. Sabe-se que a indução da angiogênese depende de um processo inflamatório inicial que é caracterizado por uma ampla variedade de células como macrófagos, neutrófilos, fibroblastos e células progenitoras endoteliais. Conforme citado previamente, as ondas de ultrassom promovem uma cavitação celular sem contudo danificar a célula alvo. Este processo induz a transcrição do RNA citoplasmático, que por sua vez ativa os receptores TLR3 (*tool-like receptor 3*) e a expressão de proteínas inflamatórias do tipo IFN- β 1 e NF- κ B.⁴⁷ Holfeld e colaboradores⁴⁸ demonstraram aumento da fosforilação dos receptores de VEGFR2 associada a expressão aumentada de VEGF-A (*vascular endothelial growth factor*) e PIGF (*placental growth factor*), bem como dos seus receptores Flt-1 (*Fms – related tyrosine kinase 1, VEGFR 1*) e KDR (*kinase insert domain receptor, VEGFR2*). O VEGF induz a angiogênese por meio da formação de novos capilares no tecido isquêmico, já o PIGF amplifica a atividade angiogênica do VEGF e induz a liberação de mais VEGF. Além disso, PIGF atrai células musculares lisas para cobrirem os capilares e, assim, formar arteríolas maduras, as quais são cruciais para o efeito de longo prazo da terapia com ondas de choque. De fato, um número maior de arteríolas foi observado nos animais tratados com terapia com ondas de choque.⁴⁸ Entretanto, a regeneração da

vasculatura muscular fica limitada pela cicatriz do infarto, de forma que a terapia com ondas de choque promove o recrutamento apenas do miócito hibernante, garantindo assim a melhora funcional.⁴⁷ Fukumoto e colaboradores⁴⁹ ratificaram essa observação ao demonstrar que a terapia com ondas de choque induz a angiogênese apenas no tecido isquêmico viável. Em nosso estudo, assim como já demonstrado em publicações anteriores, demonstramos que a aplicação de ondas de choque levou a melhora do escore cintilográfico de isquemia nos segmentos miocárdicos tratados. De forma interessante, demonstramos que houve preservação da mecânica ventricular esquerda. Uma possível justificativa para a manutenção do *strain* longitudinal desses pacientes seria o fato dos pacientes incluídos nesse estudo apresentarem doença isquêmica grave provavelmente com extensa área de miocárdio fibrótico não viável. Entretanto, a avaliação da carga fibrótica do miocárdio não foi objetivo dessa pesquisa. Outra questão relevante para elucidar os achados desse estudo é o fato de que o método de avaliação do *strain* longitudinal apresenta limitações em diferenciar viabilidade tecidual e conseqüentemente melhora contrátil dos segmentos tratados com terapia de ondas de choque.

Na cardiomiopatia isquêmica, o *strain* é afetado pelo tamanho e extensão transmural da área do miocárdio sob risco. Desse modo, seu índice estará proporcionalmente reduzido em todas as direções quanto maior for a extensão da cicatriz e sua transmuralidade.⁵⁰ Por outro lado, a viabilidade do tecido muscular correlaciona-se diretamente com a extensão transmural da fibrose decorrente do evento isquêmico.⁵¹ Estudos prévios sugerem boa aplicabilidade do *strain* circunferencial na diferenciação entre infartos transmurais e subendocárdico.

Entretanto o *strain* longitudinal, quando avaliado isoladamente, tem acurácia modesta para determinar a extensão da cicatriz miocárdica.⁵² Tarascio e colaboradores⁵³ demonstraram que, por meio da avaliação do *strain* por camadas, obtido por meio de análise *strain* longitudinal do endocárdio e *strain* circunferencial do epicárdio, foi possível distinguir com melhor acurácia o miocárdio com e sem fibrose. Entretanto essa análise não foi precisa na avaliação da extensão da fibrose (transmural versus subendocárdica). A análise da função ventricular pelos métodos convencionais avalia a função principalmente radial e parcialmente longitudinal, enquanto o *strain* longitudinal global mede a função longitudinal do miocárdio.⁵⁴

Wang e colaboradores,⁵⁵ em uma meta-análise publicada em 2015, demonstraram que a terapia com ondas de choque está associada a uma melhora de aproximadamente 6,7% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Zuoziene e colaboradores⁵⁶ avaliaram a resposta da função ventricular por meio de ressonância magnética, e identificaram uma melhora de aproximadamente 8% da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Uma questão relevante demonstrada nos resultados dessa pesquisa foi a melhora sintomática expressiva nos pacientes avaliados. Embora existam poucos relatos na literatura avaliando a melhora funcional de insuficiência cardíaca em pacientes tratados com ondas de choque, o presente estudo evidenciou uma melhora significativa da dispnéia nos pacientes que receberam o tratamento. Em um estudo clínico prospectivo controlado não-randomizado, Alunni e colaboradores⁵⁷ identificaram melhora significativa do score de insuficiência cardíaca da NYHA de 1,73 na fase pré-terapia para 1,23 após as ondas de choque ($p < 0,0001$). Wang e

colaboradores,⁵⁵ em um metanálise que compilou 8 estudos, analisaram a classe de NYHA e identificaram redução significativa de aproximadamente 0,5 pontos no *score* da NYHA nos pacientes tratados ($p < 0,0001$). Além disso, Cassar e colaboradores,⁵⁸ em um estudo prospectivo multicêntrico de braço único, demonstraram melhora na capacidade de exercícios em pacientes com angina refratária que receberam a terapia.

No artigo publicado por Assmus e colaboradores,⁵⁹ em um estudo controlado, demonstrou-se que a terapia com ondas de choque associada a infusão intracoronariana de células primárias derivadas da medula óssea contribuiu para a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, bem como a redução de eventos adversos entre pacientes com insuficiência cardíaca. Em outro estudo, Fu e colaboradores,⁶⁰ usando modelos animais com cardiomiopatia isquêmica, demonstraram que as ondas de choque atenuaram o estresse oxidativo, reduziram a apoptose celular e promoveram remodelamento reverso do ventrículo esquerdo.

No que diz respeito à angina e os indicadores de qualidade de vida, aqui mensurados pelo CCS e SAQ, os resultados foram positivos ao evidenciar uma melhora sintomática expressiva nos pacientes que receberam tratamento com ondas de choque. Esses dados são consistentes com aqueles encontrados na literatura. Prasad e colaboradores,⁶¹ em um estudo multicêntrico de braço único com 111 pacientes, demonstraram melhora significativa do SAQ em 83% dos pacientes e do *score* de angina CCS em aproximadamente em 74% dos pacientes submetidos à terapia com ondas de choque.

Pressupõe-se que a melhora sintomática esteja atrelada à melhora da perfusão miocárdica decorrente do tratamento com ondas de choque, conforme demonstrado

em outros estudos.^{57,62,63} Nessa linha, Nishida e colaboradores,¹⁸ em um estudo multicêntrico, demonstraram melhora no escore de perfusão SDS por meio da cintilografia por emissão de pósitrons (SPECT) com estresse farmacológico.

Limitações

O nosso estudo apresentou algumas limitações e dentre elas, destacam-se o pequeno número da amostra de pacientes e a ausência de grupo controle. De maneira geral, é pequeno o número de pacientes incluídos nos protocolos de pesquisa envolvendo o tratamento com ondas de choque. Dentre os estudos avaliados na metanálise publicada por Wang e colaboradores em 2015, a coorte de Kazmi e colaboradores incluiu 86 pacientes, enquanto Alunni e colaboradores avaliaram o resultado com essa terapia em 72 pacientes em um estudo randomizado controlado.^{57,61,64} Em nosso estudo, do total de 19 pacientes selecionados, 102 segmentos miocárdicos foram excluídos da análise de *strain* longitudinal global. Vale ressaltar que, diante da atual eficácia do tratamento da DAC, torna-se mais difícil a seleção de pacientes que preencham critérios para angina refratária.

Outra questão relevante seria o possível efeito placebo relacionado à terapia, uma vez que o estudo não foi randomizado e controlado. Sabe-se que estudos que avaliam angina são notoriamente tendenciosos a provocar efeito placebo, sejam eles relacionados às terapias farmacológicas ou mecânicas.⁶⁵ A existência de um grupo controle exigiria um aplicador de ondas de choque do tipo “placebo”. Entretanto, esse dispositivo não estava disponível para uso em nosso serviço. Kikuchi e colaboradores,⁶⁶

em um estudo randomizado duplo-cego cruzado submeteu 8 pacientes coronariopatas graves a um esquema de terapia placebo em 3 sessões durante uma semana. Após 3 meses, esses pacientes não apresentaram melhora clínica significativa. Então, os mesmos pacientes foram submetidos à terapia com ondas de choque, no mesmo protocolo de 3 sessões em uma semana e novamente reavaliados após 3 meses. Na avaliação final foi encontrada melhora dos sintomas de angina, redução do consumo de nitratos e aumento da distância percorrida no teste de caminhada em 6 minutos. Além do mais, a documentação da melhora do escore de perfusão miocárdica, associada à melhora sintomática, atenua esse viés de interpretação.

Por fim, é importante ressaltar que a terapia com ondas de choque ainda consiste em um tratamento experimental, com um pequeno número de pacientes tratados com essa modalidade comparado com outras estratégias usadas para pacientes com angina refratária, e o seu prognóstico a longo prazo ainda é incerto. Portanto, devem ser considerados estudos científicos randomizados e controlados com períodos de acompanhamento mais longos, que avaliem os efeitos tardios da terapia, bem como seus impactos clínicos em sintomas e qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos indicam que a terapia com ondas de choque em pacientes com angina refratária não altera a mecânica ventricular esquerda, avaliada pela ecocardiografia com *speckle tracking*.

A terapia com ondas de choque promove melhora dos sintomas de angina e insuficiência cardíaca em pacientes com angina refratária, assim como melhora de perfusão miocárdica avaliada pela cintilografia miocárdica.

Portanto, entendemos que diante das evidências atuais, as quais foram confirmadas por esse estudo, o tratamento com ondas de choque pode ser considerado uma alternativa terapêutica para os pacientes com angina refratária.

REFERÊNCIAS

1. Estatísticas vitais – mortalidade e nascidos vivos: mortalidade geral – desde 1979. Pesquisa por “aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, outras doenças isquêmicas do coração”. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso: 28 maio de 2008.
2. Stephen Leeder, Susan Raymond and Henry Greenberg, by the Trustees of Columbia University in the City of New York. All Rights Reserved. A RACE AGAINST TIME. The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies: Threat And Opportunity. 2004.
3. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2009 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2009.
4. Writing Group Members, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
5. Jolicoeur EM, Granger CB, Henry TD, Holmes DJ, Pepine CJ, Mark D, Chaitman BR, Gersh BJ, Ohman EM; Working Group Members. Clinical and research issues regarding chronic advanced coronary artery disease: part I: Contemporary and emerging therapies. *Am Heart J*. 2008;155:418-34.

6. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IMF, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JKR, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LAF, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghello R, Montenegro ST, Vaz VD. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2Supl.2):1-59.
7. Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;387:8-17.
8. Coleman AJ, Saunders JE. A review of the physical properties and biological fields used in extracorporeal lithotripsy. *Ultrasonics.* 1993;31:75–89.
9. Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, Stojadinovic A, Schaden W. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair Regen.* 2012;20(4):456-65.
10. Church C. A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter. *J Acoust Soc Am.* 1989;86:215-27.
11. Crum LA. Cavitation on microjets as a contributory mechanism for renal calculi disintegration in ESWL. *J Urol.* 1988;140:1587-90.
12. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16:261-9.

13. Jaalouk DE, Lammerding J. Mechanotransduction gone awry. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10:63-73.
14. Juan Ruiz-Garcia J, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of refractive angina pectoris. *Interv Cardiol.* 2011;3:191-201.
15. Wess, O. Hypothesis towards associative pain memory and pain management by shock wave thereapy. [Abstract] Seventh Congress of the International Society for Musculoskeletal Shockwave Therapy. Kaohsiung/Taiwan, 1-4 April, 2004.
16. Dyson M, Pond JB. The effect of pulsed ultrasound on tissue regeneration. *Physiotherapy.* 1970;56:136-42.
17. Haupt G, Chvapil M. Effect of shock waves on the healing of partial-thickness wounds in piglets. *J Surg Res.* 1990;49:45-8.
18. Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara N, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A, Sunagawa K. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation.* 2004;110:3055-61.
19. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Di Renzo A, Errichi BM, Cacchio M, Ricci A, Stuard S, Ippolito E, Fano F, Theng A, Kasai M, Hakim G, Acerbi G. Effects of shock waves on microcirculation, perfusion, and pain management in critical limb ischemia. *Angiology.* 2005;56:403-7.

20. Caspari GH, Erbel R. Revascularization with cardiac shock wave therapy: First clinical results. 72nd Scientific Sessions of the American Heart Association. Atlanta, Georgia, USA. November 7-10, 1999. Abstracts. *Circulation*. 1999;100(18 Suppl):IA-V, I1-928.
21. Gutersohn A, Marlinghaus E, Erbel R. Cardiac shock wave therapy works via autoangiogenesis and increases perfusion and exercise tolerance in endstage CAD patients [abstract]. *Frontiers Cor Art Dis*. 2003;15-16.
22. Gutersohn A, Caspari G, Erbel R. Short and long term clinical improvement in patients with refractory angina using cardiac shock wave therapy (CSWT) – Presented at the 69th Annual Scientific Meeting of The Japanese Circulation Society, 2005.
23. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging – clinical applications. *Int J Cardiol*. 2009;132:11-24.
24. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography – from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;49(19):1903-14.
25. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamental and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:351-69.

26. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR.. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principals, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1:154-70.
27. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1313-27.
28. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:789-93.
29. Urheim S, Edvardson T, Torp B, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000;102:1158-64.
30. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2009;104:312-7.

31. Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kühl H, Neizel M, Katoh M, Kramann R, Wildberger J, Kelm M, Hoffmann R. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1473-81.
32. Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Standardized nomenclature and anatomic basis for regional tomographic analysis of the heart. *Mayo Clin Proc*. 1981;56:479-97.
33. American Heart Association, American College of Cardiology, and Society of Nuclear Medicine. Standardization of cardiac tomographic imaging. *Circulation*. 1992; 86: 338–339.
34. American Society of Nuclear Cardiology. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, Part 2. *J Nucl Cardiol*. 1999;6:G47–G84.
35. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, *et al*. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67.
36. Lindner O, Rusche H, Schäfers M, Schober O, Burchert W. Dtsch Arztebl. Myocardial perfusion SPECT: current concepts. *Dtsch Arztebl*. 2007;104:A 952–8.

37. Hachamovitch R. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97: 535-43.
38. Depuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med*. 1995;36: 952-55.
39. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1687-92.
40. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO Jr, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2003;108:1404–18.

41. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, Pohost GM, Williams KA; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; American Society of Nuclear Cardiology; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Nuclear Medicine. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging. *Circulation*. 2009;119:e561-87.
42. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, Fihn SD. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:333-41.
43. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-3.
44. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung*. 2002; 31:262-70.
45. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the global burden of disease 2010 study. *Circulation*.2014;129:1483-92.

46. Wang Y, Guo T, Cai HY, Ma TK, Tao SM, Sun S, Chen MQ, Gu Y, Pang JH, Xiao JM, Yang XY, Yang C. Cardiac shock wave therapy reduces angina and improves myocardial function in patients with refractory coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2010;33:693-9.
47. Holfeld J, Tepeköylü C, Blunder S, Lobenwein D, Kirchmair E, Dietl M, Kozaryn R, Lener D, Theurl M, Paulus P, Kirchmair R, Grimm M. Low energy shock wave therapy induces angiogenesis in acute hind-limb ischemia via BEGF receptor phosphorylation. *PLoS One.* 2014;9:e103982.
48. Holfeld J, Tepeköylü C, Reissig C, Lobenwein D, Scheller B, Kirchmair E, Kozaryn R, Albrecht-Schgoer K, Krapf C, Zins K, Urbschat A, Zacharowski K, Grimm M, Kirchmair R, Paulus P. Tool-like receptor 3 signalling mediates angiogenic response upon shock wave treatment of ichaemic muscle. *Cardiovasc Res.* 2016;109:331-43. doi: 10.1093/cvr/cvv272.
49. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, Takeshita A, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006;17: 63-70.
50. Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, Grawe H, Katoh M, Kramann R, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmuralitity in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2560-6.

51. Romero J, Xue X, Gonzalez W, GarciaMJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:494-508.
52. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2026-33.
53. Tarascio M, Leo LA, Klersy C, Murzilli R, Moccetti T, Faletra FF. Speckle-tracking layer-specific analysis of myocardial deformation and evaluation of scar transmural extent in chronic ischemic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:667-75.
54. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: Comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:356-64.
55. Wang J, Zhou C, Liu L, Pan X, Guo T. Clinical effect of cardiac shock wave therapy on patients with ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:1270-84.
56. Zuoziene G, Laucevicius A, Leibowitz D. Extracorporeal shockwave myocardial revascularization improves clinical symptoms and left ventricular function in patients with refractory angina. *Coron Artery Dis.* 2012;23:62-7.

57. Alunni G, Marra S, Meynet I, D'amico M, Elisa P, Fanelli A, Molinaro S, Garrone P, Deberardinis A, Campana M, Lerman A. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization in patients with refractory angina. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16:6-11.
58. Cassar A, Prasad M, Rodriguez-Porcel M, Reeder GS, Karia D, DeMaria NA, Lerman A. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave myocardial revascularization therapy for refractory angina pectoris. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:346-54.
59. Assmus B, Walter DH, Seeger FH, Leistner DM, Steiner J, Ziegler I, Lutz A, Khaled W, Klotsche J, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM. Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELLWAVE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1622-31.
60. Fu M, Sun CK, Lin YC, Wang CJ, Wu CJ, Ko SF, Chua S, Sheu JJ, Chiang CH, Shao PL, Leu S, Yip HK. Extracorporeal shock wave therapy reverses ischemia-related left ventricular dysfunction and remodeling: molecular-cellular and functional assessment. *PLoS One*. 2011;6:e24342.
61. Prasadd M, Wan Ahmada WA, Sukmawanb R, Magsombolc EBL, Cassard A, Vinshtok Y, Ismail MD, Mahmood Zuhdi AS, Locnen SA, Jimenez R, Calleja H, Lerman A. Extracorporeal shockwave myocardial therapy is efficacious in improving symptoms in patients with refractory angina pectoris – a multicenter study. *Coron Artery Dis*. 2015;26:194-200.

62. Kaller M, Faber L, Bogunovic N, Horstkotte D, Burchert W. Cardiac shock wave therapy and myocardial perfusion in severe coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:843–9.
63. Schmid JP, Capoferri M, Wahl A, Eshtehardi P, Hess OM. Cardiac shock wave therapy for chronic refractory angina pectoris. A prospective placebo-controlled randomized trial. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:e1–6.
64. Kazmi WH, Rasheed SZ, Ahmed S, Saadat M, Altaf S, Samad A. Noninvasive therapy for the management of patients with advanced coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2012;23:549-54.
65. Ben-Yehuda O. Shockwave therapy for refractory angina: promising but not definitive. *Coron Artery Dis.* 2015;26:189–91.
66. Kikuchi Y, Ito K, Shiroto T, Tsuburaya R, Aizawa K, Hao K, Fukumoto Y, Takahashi J, Takeda M, Nakayama M, Yasuda S, Kuriyama S, Tsuji I, Shimokawa H. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J.* 2010;74:589-91.

ANEXOS

ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº

SEXO: M o F o

DATA NASCIMENTO:.

ENDEREÇO:

BAIRRO:

CIDADE:

UF:

CEP:

TELEFONE: ()

CPF:

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº

SEXO: M o F o

DATA NASCIMENTO:.

ENDEREÇO:

BAIRRO:

CIDADE:

UF:

CEP:

TELEFONE: ()

II - DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA APLICAÇÃO DE ONDAS DE CHOQUE PARA INDUÇÃO AO
CRESCIMENTO VASCULAR EM PACIENTES COM ANGINA REFRATÁRIA**
**(The SHOWTIME Trial – Cardiac SHOck Wave Therapy In Mycocardial Refractory
Ischemia)**

PESQUISADOR: **Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico-Assistente** CRM **72627**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do
Instituto do Coração**

1. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO
MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou
tardia do estudo)

2. DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

O coração é um órgão que, como qualquer outro do corpo humano, precisa receber sangue na quantidade adequada para poder funcionar bem. O sangue que alimenta o coração chega através de vasos sanguíneos, as chamadas artérias coronárias, que vão se afinando e formando uma grande rede e passam a se chamar capilares. Muitas vezes, ocorre o entupimento das artérias do coração por placas de gordura. Isto faz com que o coração deixe de receber sangue em quantidade adequada e passe a funcionar mal. Quando isto ocorre, o paciente pode sentir um desconforto no peito aos esforços físicos, o que os médicos chamam de **angina**. Outras vezes, o entupimento leva ao ataque cardíaco (infarto do miocárdio) e como consequência, o coração enfraquece e o paciente passa a se cansar mais facilmente.

Existem várias maneiras de os médicos tratarem os pacientes com angina e enfraquecimento do coração: são utilizados medicamentos, um cateter especial pode dilatar a artéria entupida (angioplastia) ou uma cirurgia pode ser realizada para criar uma “ponte”. Infelizmente, em alguns casos, estes tratamentos não podem ser oferecidos ou são oferecidos parcialmente aos pacientes (por dificuldades técnicas) e assim os sintomas e a progressão da doença só se resolvem em parte.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que visa a estudar a segurança e a eficácia de uma nova forma de tratamento da angina do peito através da utilização de “ondas de choque”. Esta nova modalidade de tratamento está sendo testada em outros países em pacientes com o mesmo tipo de problema que você apresenta e os resultados iniciais foram positivos.

De maneira simplificada, o procedimento consiste na aplicação externamente ao coração de “ondas de choque” que são ondas produzidas por um equipamento especificamente construído para isto. Durante uma sessão de tratamento, você permanecerá consciente e acordado o tempo todo, deitado em uma cama de hospital. O aparelho será posicionado sobre o seu peito, na altura do coração e um ecocardiograma será realizado simultaneamente para localizar as áreas do seu coração que serão tratadas. Em seguida, o médico responsável iniciará o disparo das “ondas de choque”. Toda a sessão de tratamento deverá durar cerca de 20 minutos. Durante o disparo, você não deverá sentir nenhum desconforto ou dor, uma vez que os disparos são imperceptíveis. Alguns poucos pacientes (mais sensíveis) dizem sentir uma “sensação de formigamento” no peito enquanto os disparos são feitos. O tratamento completo inclui 3 sessões semanais (2ª, 4ª e 6ª feira), repetidas a cada 3 semanas, num total de 9 sessões. Espera-se que, com este tratamento, novos vasos sanguíneos possam se formar, melhorando a irrigação do músculo cardíaco e assim aliviando os seus sintomas de angina e/ou cansaço aos esforços. Para que os investigadores

possam determinar se o procedimento traz benefícios ou não, metade dos pacientes será submetida ao tratamento real e a outra metade a um procedimento semelhante porém sem o uso efetivo das ondas de choque. Você não saberá se está recebendo o tratamento verdadeiro ou está no grupo “placebo”. Isto será decidido por sorteio. Somente ao final do estudo, comparando-se os grupos, é que poderemos confirmar o benefício desta nova modalidade de tratamento.

Se você participar deste estudo, vários exames serão feitos antes e após o procedimento para avaliar os resultados do tratamento. Depois de selecionados, os pacientes serão agendados via ambulatório para a realização do procedimento conforme o esquema descrito. Os exames incluem a realização de exames de sangue, eletrocardiograma, teste ergométrico, ecocardiograma e ressonância magnética conforme a rotina do hospital. Também serão preenchidos questionários sobre sua qualidade de vida antes e após o tratamento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador deste estudo é o **Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak** que poderá ser encontrado no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração, à Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 10º andar (Bloco II), telefone: 11-3069-5929 ou e-mail: luis.gowdak@incor.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, fax: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

Está assegurada a sua liberdade da retirada deste consentimento a qualquer momento, interrompendo a sua participação no estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas neste estudo serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito de se manter atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas quando os resultados forem de conhecimento dos pesquisadores. Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Os dados e o material coletado neste estudo somente serão utilizados para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **SEGURANÇA E EFICÁCIA DA**

APLICAÇÃO DE ONDAS DE CHOQUE PARA INDUÇÃO AO CRESCIMENTO VASCULAR EM PACIENTES COM ANGINA REFRACTÁRIA.

Eu discuti com o Dr **Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Anexo II – Questionário de Angina de Seattle



PROTOCOLO DE PESQUISA (PROJETO SHOCKWAVE)		
NOME:		
DATA NASCIMENTO:	IDADE:	
EXAME:	O BASAL	O PÓS TERAPIA
		O 6 MESES
Questionário de Angina de Seattle		

1. O seguinte questionário é uma lista de atividades que as pessoas costumam fazer durante a semana. Embora para algumas pessoas com vários problemas médicos, é difícil determinar o que é que os limita, por favor, reveja as atividades listadas abaixo e indique o quanto você teve limitação devido à dor no peito, aperto no peito, ou angina nas últimas quatro semanas.

Atividade	Extremamente Limitado	Bastante Limitado	Moderadamente Limitado	Um pouco Limitado	Sem Limitação	Limitado por outra razão ou não realizou a atividade
Se Vestir	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andar no plano dentro de casa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomar banho	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andar em uma subida ou um lance de escada sem parar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Limpar a casa ou carregar compras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Andar mais de um quarteirão rapidamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Correr ou trotar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Levantar ou mover objetos pesados (p. Ex. Levantar crianças)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Participar em esportes competitivos (Tênis/Natação)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Comparado com 4 semanas, com que frequência você tem dor no peito, aperto no peito, ou angina ao fazer suas atividades mais extenuantes?

Eu tive dor no peito, aperto no peito, ou angina ...

Muito mais frequentemente	Um pouco mais	A mesma coisa	Um pouco menos	Muito menos	Sem dor no peito nas últimas 4 semanas
0	0	0	0	0	0

3. Nas últimas quatro semanas, em média, quantas vezes você já teve dor no peito, aperto no peito, ou angina? Eu tive dor no peito, aperto no peito, ou angina ...

4 ou mais vezes ao dia	1-3 vezes ao dia	3 ou mais vezes por semana, mas não todo o dia	1-2 vezes por semana	Menos de uma vez por semana	Nenhuma nas últimas 4 semanas
0	0	0	0	0	0

4. Nas últimas quatro semanas, em média, quantas vezes você já teve que tomar nitroglicerina (comprimidos de nitroglicerina) para a sua dor no peito, aperto no peito, ou angina? Tomei nitroglicerina ...

4 ou mais vezes ao dia	1-3 vezes ao dia	3 ou mais vezes por semana, mas não todo o dia	1-2 vezes por semana	Menos de uma vez por semana	Nenhuma nas últimas 4 semanas
0	0	0	0	0	0

5. Como é incômodo para você tomar seus comprimidos para dor no peito, aperto no peito, ou angina como prescrito?

Muito Chato	Bem Chato	Moderadamente Chato	Um pouco Chato	Não me incomoda	Meu médico não me prescreveu comprimidos
0	0	0	0	0	0

6. Como está seu nível de satisfação com tudo que está sendo feito para tratar a sua dor no peito, aperto no peito, ou angina?

Totalmente insatisfeito	Muito insatisfeito	Um pouco satisfeito	Muito satisfeito	Completamente satisfeito
0	0	0	0	0

7. Você está satisfeito com as explicações o seu médico lhe deu sobre a sua dor no peito, aperto no peito, ou angina?

Totalmente insatisfeito	Muito insatisfeito	Um pouco satisfeito	Muito satisfeito	Completamente satisfeito
0	0	0	0	0

8. Em geral, como você está satisfeito com o tratamento atual de sua dor no peito, aperto no peito, ou angina?

Totalmente insatisfeito	Muito insatisfeito	Um pouco satisfeito	Muito satisfeito	Completamente satisfeito
0	0	0	0	0

9. Ao longo das últimas 4 semanas, quanto a sua dor no peito, aperto no peito, ou angina tem limitado a sua alegria de viver?

Tem limitado extremamente minha alegria de viver	Tem limitado bastante minha alegria de viver	Tem limitado moderadamente minha alegria de viver	Tem limitado um pouquinho minha alegria de viver	Não te limitado minha alegria de viver de forma alguma
0	0	0	0	0

10. Se você tivesse que passar o resto de sua vida com sua dor no peito, aperto no peito, ou angina do jeito que está agora, como você se sente sobre isso?

Totalmente insatisfeito	Muito insatisfeito	Um pouco satisfeito	Muito satisfeito	Completamente satisfeito
0	0	0	0	0

11. Quantas vezes você pensa ou se preocupa que você pode ter um ataque cardíaco ou morrer de repente?

Eu não consigo parar de pensar ou de me preocupar com isso	Eu frequentemente penso nisso	Eu ocasionalmente me preocupo com isso	Eu raramente me preocupo com isso	Eu nunca penso ou me preocupo com isso
0	0	0	0	0

Anexo III - Licença de uso do SAQ (Questionário de Angina de Seattle)



LICENSE AGREEMENT

THIS LICENSE AGREEMENT is made as of this 29 April 2016, by and between CV Outcomes, Inc., a not-for-profit organization in Missouri, whose address is 18 W. 52nd Street, Kansas City, Missouri, 64112, United States ("Licensor") and INCOR – HEART INSTITUTE OF CARDIOLOGY OF SÃO PAULO (BRAZIL), a not-for-profit organization in SÃO PAULO, whose address is Av. Dr. Enéas De Carvalho Aguiar, 44 Pinheiros, Sao Paulo, SÃO PAULO, 05403-900, Brazil ("Licensee").

RECITALS

A. Licensor has rights in certain research methodologies, technical developments, know-how, discoveries, works of authorship, questionnaires, registries, study protocols, processes, datasets and other useful art, whether or not protected by patents, copyrights, trademarks, trade secrets or other laws protecting intellectual property rights, as more particularly described on Schedule A attached hereto and incorporated herein by this reference (the "Licensed Properties").

B. Licensee is engaged in that certain study more particularly described on Schedule B attached hereto and incorporated herein by this reference (the "Subject Study").

C. Licensor desires to grant Licensee the right to use the Licensed Properties solely in connection with the Subject Study, and Licensee desires to use the Licensed Properties in connection therewith, subject to all of the terms and conditions hereof.

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises and the mutual promises and undertakings contained herein, the parties hereto agree as follows:

1. **Grant of Limited License.** Subject to the terms and conditions hereof, Licensor grants to Licensee a non-exclusive, non-transferable, non-assignable limited license to use the Licensed Properties solely in connection with the conduct of the Subject Study.
2. **Ownership of Licensed Properties.** As between Licensor and Licensee, Licensee acknowledges that Licensor retains all ownership rights in and to the Licensed Properties, and any improvements, modifications and derivatives thereof (whether prepared by Licensor or Licensee or otherwise), and that except for the rights granted hereunder, Licensee has no right, title or interest in and to the Licensed Properties. Licensee agrees to reproduce the appropriate copyright legends and/or trademark symbols on all written or displayed versions of the Licensed Properties and/or the results attributed to the use thereof. Licensee further acknowledges and understands that Licensor reserves the right to (i) grant others the license to use the Licensed Properties and (ii) use the Licensed Properties in its own research and investigations, without the need to account to Licensee in connection with such activities.
3. **Fees.** In consideration for the license granted hereunder, Licensee shall pay Licensor the license fees set forth on Schedule C attached hereto and incorporated herein by this reference, at the times, and in the manner, set forth on such Schedule.
4. **Licensor's Representations and Covenants.** Licensor represents and warrants to Licensee that Licensor has the full power and authority to execute and deliver this Agreement and to perform its obligations hereunder without need to obtain the consent of any third party.
5. **Site Visits.** Licensor shall have the right to inspect and observe from time to time through such agents or representatives as Licensor may designate, on Licensee's site, the activities conducted by or for Licensee with respect to the Licensed Properties to determine whether Licensee is using the Licensed Properties in a proper fashion as provided hereunder. To the extent Licensor is granted access to a patient's "protected health information" ("PHI"), as such term is defined in the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 and the regulations promulgated thereunder, the parties agree to negotiate and execute a Business Associates Agreement containing customary covenants regarding the confidentiality and limited use of such PHI.
6. **Reports.** Licensee shall keep and maintain comprehensive and accurate records pertaining to its use of the Licensed Properties, and the status and progress of the Subject Study. Such reports shall be available for examination by Licensor and its agents or representatives at any time upon reasonable advance notice.
7. **Licensee's Conduct.** Licensee agrees that it shall use the Licensed Properties only as permitted hereunder and further agrees to refrain from modifying, altering or amending the Licensed Properties or taking any action which could adversely affect the validity, goodwill and reputation thereof. Upon the termination or expiration of this Agreement, Licensee shall immediately discontinue all use of the Licensed Properties.
8. **Litigation.** As between Licensor and Licensee, only the Licensor shall have the right to commence or prosecute any claims or litigation to protect or enforce its rights in and to the Licensed Properties. Licensee agrees that it will immediately provide notice to Licensor upon learning of any litigation, whether actual or threatened, against Licensee in

connection with Licensee's use of the Licensed Properties. Licensee further agrees that it will cooperate fully with Licensor by providing any information requested by Licensor in any litigation arising in connection with Licensee's use of the Licensed Properties.

9. Disclaimers; Limitations of Liability. LICENSEE ACKNOWLEDGES THAT THE LICENSED PROPERTIES ARE LICENSED "AS IS", WITH ALL FAULTS. LICENSOR HAS MADE NO REPRESENTATION OR WARRANTY THAT THE LICENSED PROPERTIES ARE SUITABLE FOR LICENSEE'S USE IN CONNECTION WITH THE SUBJECT STUDY. LICENSEE SHALL RELY ON ITS OWN JUDGMENT IN EVALUATING ITS USE OF THE LICENSED PROPERTIES AND ANY OUTCOMES ATTRIBUTABLE THERETO, WITHOUT RELYING ON ANY MATERIAL OR INFORMATION PROVIDED BY LICENSOR. LICENSOR DISCLAIMS ANY REPRESENTATIONS OR WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY REPRESENTATIONS OR WARRANTIES AS TO THE LICENSED PROPERTIES' MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE FOR SPECIAL, CONSEQUENTIAL, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES. LICENSOR'S LIABILITY HEREUNDER SHALL BE LIMITED TO LICENSEE'S DIRECT DAMAGES RESULTING FROM LICENSOR'S BREACH OF ANY OF ITS OBLIGATIONS HEREUNDER WHICH CONTINUES UNREMEDIED FOR THIRTY DAYS AFTER WRITTEN NOTICE BUT SHALL IN NO EVENT EXCEED THE AMOUNT OF THE FEES ACTUALLY PAID BY LICENSEE TO LICENSOR HEREUNDER.
10. Indemnification of Licensor. Licensee hereby agrees to hold Licensor harmless of and from and indemnifies it against any and all losses, liabilities, claims, damages and expenses (including attorneys' fees and expenses) which Licensor may incur or be obligated to pay, or for which it may become liable or be compelled to pay in any action, claim or proceeding for or by reason of any acts, whether of omission or commission, that may be claimed to be or are actually committed or suffered by Licensee arising out of Licensee's use of the Licensed Properties. The provisions of this paragraph and Licensee's obligations hereunder shall survive the expiration or termination of this Agreement.
11. Indemnification of Licensee. Subject to Section 9 hereof, Licensor hereby agrees to hold Licensee harmless of and from and indemnifies it against any and all losses, liabilities, claims, damages and expenses (including attorneys' fees and expenses) which Licensee may incur or be obligated to pay, or for which it may become liable or compelled to pay in any action, claim or proceeding for or by reason of any breach of any representation, warranty or agreement on the part of Licensor under this Agreement.
12. Nondisclosure. During the term of this Agreement, the parties may have access to trade secrets, proprietary information, or other sensitive materials belonging to the other which are not generally known to the public ("Confidential Information"). During the term of this Agreement and for a period of five (5) years after termination or expiration hereof, the receiving party ("Recipient") agrees to maintain in trust and confidence all Confidential Information of the other party (the "Disclosing Party"). The Recipient agrees to safeguard the Confidential Information using the same standard of care it uses to protect its own Confidential Information. The Recipient will not disclose any Confidential Information to any third party, or make any use thereof other than as expressly permitted hereby, without the prior written consent of the Disclosing Party. As used herein, Confidential Information does not include any information which the Recipient can demonstrate (i) was known to the Recipient or to the general public at the time of disclosure; (ii) was independently developed by the Recipient without the use of any of the Confidential Information; or (iii) was disclosed by a third party without violating any restriction or duty to the Disclosing Party.
13. Publications. Notwithstanding the general restrictions set forth in Section 12 above, the parties agree that publication of the results of research activities serves their mutual interests in improving the quality of health care. Accordingly, Licensee shall be free to publish the results of its research and development activities carried out with respect to the Licensed Properties and the Subject Study. Licensee agrees to refer to Licensor and the Licensed Properties in the bibliography section of the publication.
14. Term. Subject to the provisions of Section 15 hereof, this Agreement shall remain in effect from 12/31/2013 to 12/31/2016. Subsequent renewal of this Agreement shall be optionally available through application through the web site.
15. Licensor's Right to Terminate. Licensor shall have the right to immediately terminate this Agreement by giving written notice to Licensee in the event Licensee: (i) fails to perform any of its duties and obligations set forth herein, and the continuation thereof for thirty (30) days after notice; (ii) files a petition in bankruptcy or is adjudicated a bankrupt or insolvent, or makes an assignment for the benefit of creditors; (iii) makes any use of the Licensed Properties not otherwise expressly permitted herein or (iv) the Subject Study is cancelled, abandoned, withdrawn or suspended. In such event, Licensee shall immediately cease and terminate its use of any of the rights granted hereby and shall, upon the request of Licensor, return to Licensor all records, copies, documents, media and files making use of the Licensed Properties, or furnish evidence, satisfactory to Licensor, of the destruction thereof.
16. Equitable Remedies. The parties further acknowledge that the breach, whether threatened or actual, of any of the terms hereof by Licensee shall result in immediate, irreparable injury to Licensor and its goodwill and that accordingly, Licensor shall be entitled to apply for a preliminary and/or permanent injunction to restrain the threatened or actual violation of the terms hereof by the Licensee or to compel specific performance of the terms and conditions of this License Agreement. Nothing set forth herein shall be construed as prohibiting the Licensor from pursuing any other remedies available for such breach or threatened breach, including the recovery of damages and costs incurred, together with attorneys' fees.
17. Miscellaneous.

a. This Agreement together with the exhibits hereto constitutes the entire understanding between the parties with respect to this Agreement. No change or modification of any of the provisions of this Agreement shall be effective unless memorialized by an instrument in writing signed by the parties hereto. All notices required or permitted to be given hereunder shall be given in writing, to the parties at their addresses set forth herein, or to such other address with respect to which notice has been given in accordance herewith. Whenever possible, each provision of this License Agreement shall be interpreted in such a manner as to be effective and valid under applicable law. If any covenant or other provision of this Agreement, or portion thereof, under circumstances not now contemplated by the parties, is invalid, illegal or incapable of being enforced, by reason of any rule of law, administrative order, judicial decision or public policy, all other conditions and provisions of this Agreement shall, nevertheless, remain in full force and effect, and no covenant or provision shall be deemed dependent upon any other covenant or provision unless so expressed herein.

The parties desire and consent that the court or other body making such determination shall, to the extent necessary to avoid any unenforceability, so reform such covenant, term, condition or other provision or portion of this Agreement to the minimum extent necessary so as to render the same enforceable in accordance with the intent herein expressed.

b. This Agreement shall inure to the benefit of Licensor, its successors and assigns. Licensee shall not have the right to assign this Agreement, or delegate its duties, by operation of law or otherwise, without first obtaining the written consent of Licensor.

c. This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of Missouri.

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Agreement to be duly executed as of the day and year first above mentioned.

CV Outcomes, Inc.

INCOR – HEART INSTITUTE OF CARDIOLOGY OF SÃO PAULO (BRAZIL)

By: John Spertus

By:

Title: President

Title:

“Licensor”

“Licensee”

SCHEDULE A: LICENSED PROPERTIES

SAQ – English (US)

This version of the SAQ has been validated among English-speaking residents of the US. This zip file includes two PDF files: the SAQ itself and scoring instructions.

SAQ – Portuguese (Brazil)

This version of the SAQ has been designed for Portuguese-speaking patients in Brazil. This zip file includes two PDF files: the SAQ itself and scoring instructions.

SCHEDULE B: DESCRIPTION OF STUDY

Project Name

Safety and efficacy of the application of shock waves to induce vascular growth in patients with refractory angina

Project Type

Clinical Trial

Project Dates

Start: 12/31/2013

End: 12/31/2016

Duration: 1096 days

Enrollment

Sites: 1

Average subjects per site: 30

Total enrollment: 30

Schedule of Use

Administer to subjects thus: every 6 months

Total uses per subject: 6

Total uses: 180

Sponsor Name

FAPESP

Sponsor Type

Government

SCHEDULE C: LICENSE FEES & PAYMENT TERMS

Payment Terms

Payable on Receipt

Total Instrument Fees

\$ 115.00

Total License Fee

\$ 115.00