

CONRADO LELIS CECCON

Eficácia da aplicação de ondas de choque para indução ao crescimento vascular em pacientes com angina refratária: avaliação pela ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real

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
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ceccon, Conrado Lelis

Eficácia da aplicação de ondas de choque para
indução ao crescimento vascular em pacientes com
angina refratária : avaliação pela ecocardiografia
de perfusão miocárdica em tempo real / Conrado
Lelis Ceccon. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Jeane Mike Tautsui.

Descritores: 1.Terapia com ondas de choque
2.Angina refratária 3.Ecocardiografia de perfusão
miocárdica em tempo real 4.Reserva de fluxo
miocárdico 5.Doença arterial coronariana

USP/FM/DBD-060/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

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.

“Il piacere più nobile è la gioia di comprendere.”

O prazer mais nobre é o júbilo de compreender.

Leonardo da Vinci, cientista, artista e inventor italiano, 1452 - 1519.

“One, remember to look up at the stars and not down at your feet. Two, never give up work. Work gives you meaning and purpose, and life is empty without it. Three, if you are lucky enough to find love, remember it is there and don't throw it away.”

Um: Lembre-se sempre de mirar as estrelas e nunca ficar de cabeça baixa. Dois: Nunca desista de trabalhar. Um trabalho te dá um significado e um propósito. A vida é vazia sem ambos. Três: Se você é sortudo o suficiente para encontrar um amor, lembre-se que ele está lá e nunca o desperdice.

Stephen William Hawking, físico teórico britânico, quando perguntado sobre qual conselho daria para os seus filhos.

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Liliane e meu querido filho, Rafael,

que são o propósito da minha vida e a minha motivação.

Aos meus pais, Claudio e Lia,

pelo apoio incondicional, pelas oportunidades e pelo discernimento que norteia os meus passos.

Aos meus avós, Maria Aparecida e Omar, Norma e Ernesto,

pelo respeito, carinho e amor.

AGRADECIMENTOS

À minha família,

pela paciência e apoio durante esta jornada. Nem sempre foi fácil superar a ausência, mas nunca faltou carinho e amor de nenhuma das partes.

À minha orientadora, Prof. Dra. Jeane Mike Tsutsui,

pela notável competência com a qual orientou cada etapa do desenvolvimento deste projeto, sempre paciente e determinada, nos incentivando a vencer as dificuldades e aprimorar o raciocínio científico.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias Júnior,

pela oportunidade de desenvolver o projeto da pós-graduação no Serviço de Ecocardiografia, nos liderando e acolhendo frente a todas as adversidades.

Aos companheiros de trabalho **Anderson Duque, Joana Majeski, Cecília Bitencourt, Paulo Magno**, às enfermeiras **Érica e Nádia**, pelo convívio, pela dedicação ao projeto e amparo nos embates do dia-a-dia.

À Dra. Marta Fernandes Lima,

pela imensurável contribuição no aprendizado da técnica de perfusão, sempre disponível, dedicada e atenciosa com as minhas dúvidas e necessidades.

Ao Dr. Luiz Henrique Gowdak,

em nome de toda a equipe médica do **Serviço de Coronariopatia do InCor**, pela colaboração durante a inclusão dos pacientes, pelo entusiasmo em tornar realidade este projeto e por todo o apoio no processo de aprendizado desta nova técnica.

Aos médicos assistentes, pós-graduandos e residentes

que compõem o Serviço de Ecocardiografia do InCor, pelo apoio e incentivo diário.

À Telma Cristina Bastos de Souza,

em nome de toda a equipe de colaboradores do CEPEC, pela ajuda em todas as etapas de execução desde o projeto.

Às auxiliares de enfermagem do CEPEC, pelo compromisso com os pacientes e com os protocolos de pesquisa, tornando possível a realização dos exames ecocardiográficos.

À equipe da Coordenação da Pós-graduação, Neusa Rodrigues, Juliana Lattari, Valdecira Barbosa e Mônica Souto, pela paciência e suporte durante todo o processo da pós-graduação.

À FAPESP, pelo apoio financeiro.

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

Abreviaturas

Símbolos

Tabelas

Figuras

RESUMO

SUMMARY

INTRODUÇÃO	1
Doença coronariana, um grave problema de saúde pública.....	2
As síndromes coronarianas crônicas	2
Tratamento atual da angina do peito refratária.....	4
Fundamentos das ondas de choque	5
Estudos <i>in vitro</i>	11
Estudos <i>in vivo</i> na cardiopatia isquêmica.....	11
Estudos clínicos.....	12
Circulação coronariana e mecanismos de regulação do fluxo.....	16
Ecocardiografia com perfusão miocárdica	18
Quantificação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real.....	20
OBJETIVOS	24
MÉTODO	26
População do estudo	27
Critérios de inclusão	27
Critérios de exclusão	28
Ética	28
Protocolo de estudo.....	29
Avaliação dos sintomas e da qualidade de vida.....	32
<i>Seattle Angina Questionnaire</i> (SAQ).....	33
Classificação funcional da angina e insuficiência cardíaca	33
Terapia com ondas de choque.....	34
Ecocardiografia com estresse e perfusão em tempo real.....	39
Contraste ecocardiográfico	41
Protocolo de estresse com dipiridamol	42
Quantificação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão	43
Cintilografia de perfusão miocárdica	47
Análise estatística.....	48
RESULTADOS	50
Caracterização clínica da população do estudo	51
Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis clínicas: CCS e NYHA	53
Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis clínicas: SAQ	55
Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis ecocardiográficas.....	58
Análise da reserva de fluxo miocárdico.....	59
Eventos adversos	68
DISCUSSÃO	69
Limitações	80
CONCLUSÕES	82
REFERÊNCIAS	84
ANEXOS	
Anexo I - Termo de consentimento livre e esclarecido	
Anexo II - Questionário de Angina de Seattle	
Anexo III - Licença de uso do SAQ (Questionário de Angina de Seattle)	

LISTAS

Abreviaturas

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*

EPMTR – Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real

eNOS - óxido-nítrico sintetase endotelial

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

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FIt-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*

MA – Massachusetts

NYHA – *New York Heart Association*

NO – óxido nítrico

pCO² – pressão parcial de gás carbônico

pO² – pressão parcial de oxigênio

RI – região de interesse

SAQ – *Seattle Angina Questionnaire*

SPECT – tomografia computadorizada por emissão de fóton único

t – tempo

TDE – tempo de desaceleração da onda E

TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico

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*

Símbolos

A – pico de intensidade de sinal no músculo miocárdico

A_N – pico de intensidade de sinal no músculo cardíaco normalizado para intensidade de sinal da cavidade

$A_N \times \beta$ – reserva de fluxo miocárdico

bpm – batimentos por minuto

C – pico de intensidade de sinal na cavidade ventricular esquerda

cm – centímetro

cm/s – centímetro por segundo

cm² – centímetros quadrados

dB – decibel

dL – decilitro

kg – quilograma

m – metro

MHz – MegaHertz

KHz – KiloHertz

Min – minuto

mL – mililitro

mm – milímetro

mm Hg – milímetro de mercúrio

ms – milissegundo

s – segundo

µg – micrograma

µm – micrometro

% – porcentagem

± – mais ou menos

< – menor que

> – maior que

≤ – menor ou igual a

β – velocidade de fluxo miocárdico

Tabelas

Tabela 1: Classificação funcional de angina de acordo com a CCS	34
Tabela 2: Classificação funcional de insuficiência cardíaca de acordo com a NYHA ..	34
Tabela 3: Caracterização clínica e angiográfica dos pacientes estudados.....	51
Tabela 4: Tratamento medicamentoso da doença arterial coronariana: comparativo do tratamento habitual (pré-terapia) e 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque	53
Tabela 5: Análise dos parâmetros clínicos (classe funcional de angina – CCS e classe funcional de insuficiência cardíaca – NYHA) obtidos antes e após a terapia com ondas de choque	54
Tabela 6: Análise dos resultados obtidos pelo <i>Seattle Angina Questionnaire</i> (SAQ) antes e após a terapia com ondas de choque.....	56
Tabela 7: Análise dos parâmetros ecocardiográficos obtidos antes e após a terapia com ondas de choque.....	58
Tabela 8: Análise dos determinantes do volume de sangue miocárdico nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque	59

Figuras

Figura 1:	Representação gráfica das ondas acústicas de uso clínico e terapêutico... 6
Figura 2:	Esquema da geração de ondas de choque (A) e dispositivo refletor aplicador das ondas de choque utilizado para terapia com ondas de choque em humanos (B) 7
Figura 3:	Efeitos da onda de choque sobre os tecidos biológicos: cavitação e criação de microjatos..... 8
Figura 4:	Efeitos biológicos da terapia com ondas de choque 10
Figura 5:	Modelo de avaliação da perfusão miocárdica 21
Figura 6:	Demonstração do reenchimento miocárdico pelas microbolhas nos batimentos seguintes a um <i>flash</i> e método de cálculo do fluxo miocárdico regional pela ecocardiografia com contraste miocárdico em tempo-real 22
Figura 7:	Estratificação do ventrículo esquerdo em 17 segmentos 31
Figura 8:	Representação esquemática do protocolo do estudo 32
Figura 9:	Sistema aplicador das ondas de choque para revascularização em pacientes com angina refratária..... 36
Figura 10:	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) .. 37
Figura 11:	Protocolo de tratamento. 38
Figura 12:	Medidas realizadas em imagem adquirida pela ecocardiografia bidimensional durante tratamento..... 39
Figura 13:	Tratamento das paredes anteroseptal e inferolateral 40
Figura 14:	Após a aplicação do <i>flash</i> , ocorre a destruição das microbolhas nos capilares miocárdicos, produzindo uma imagem “negativa”..... 42
Figura 15:	Protocolo de estudo com avaliação do fluxo miocárdico..... 44
Figura 16:	Representação da análise de perfusão..... 46
Figura 17:	Quantificação da perfusão miocárdica..... 47
Figura 18:	Fórmulas e equações básicas utilizada na análise da perfusão miocárdica..... 48
Figura 19:	Classificação funcional da angina..... 56
Figura 20:	Resultados do <i>Seattle Angina Questionnaire</i> 57

Figura 21: Reserva de fluxo miocárdico nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque.....	60
Figura 22. Reserva de fluxo miocárdico ($A_{nor} \times \beta$), Reserva β (velocidade de fluxo miocárdico) e Reserva A_{nor} (intensidade acústica) nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque	61
Figura 23. Reservas de fluxo miocárdico ($A_{nor} \times \beta$) obtidas pela técnica de EPMTR e <i>Summed Stress Score</i> obtidos com a técnica de cintilografia miocárdica (SPECT) nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque	62
Figura 24. Reserva de fluxo miocárdico nos segmentos isquêmicos e não submetidos a terapia com ondas de choque.....	63
Figura 25. Reserva de fluxo miocárdico nos segmentos não isquêmicos e não submetidos a terapia com ondas de choque.....	64
Figura 26. Reserva de fluxo miocárdico, Reserva β (velocidade de fluxo miocárdico) e Reserva A_{nor} (intensidade acústica) em todos os segmentos – análise global	65
Figura 27. Comparativo entre as variações da reserva de fluxo miocárdico nos três grupos e a reserva de fluxo miocárdica global	66
Figura 28: Quantificação da perfusão miocárdica em um paciente com angina refratária	67

RESUMO

Ceccon CL. *Eficácia da aplicação de ondas de choque para indução ao crescimento vascular em pacientes com angina refratária: avaliação pela ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

A doença arterial coronariana crônica apresenta alta prevalência e morbidade na população, manifestando-se como uma síndrome clínica caracterizada por sintomas álgicos tipicamente desencadeados ou agravados pelo esforço físico – a angina. Define-se a angina como refratária na presença de isquemia miocárdica documentada não passível de tratamento por meio de revascularização e não controlada a despeito do tratamento farmacológico máximo tolerado. O uso de terapia com ondas de choque extracorpóreas no tratamento da isquemia miocárdica tem sido proposto como uma alternativa promissora para o alívio dos sintomas anginosos e melhora da carga isquêmica por meio da promoção de vasodilatação e neoangiogênese. No presente estudo, avaliamos o efeito da terapia guiada com ondas de choque na reserva de fluxo miocárdico, obtida pela ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR), em pacientes com angina refratária. Determinamos, também, as implicações da terapia com ondas de choque nas variáveis clínicas por meio da avaliação da classe funcional de angina pelo escore da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), capacidade funcional pelo escore de insuficiência cardíaca da *New York Heart Association* (NYHA) e qualidade de vida pelo *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ), assim como nas variáveis ecocardiográficas. Foram estudados 15 pacientes com angina refratária procedentes do Ambulatório de Angina Refratária do Instituto do Coração (InCor, HC-FMUSP), os quais foram submetidos a 9 sessões de terapia com ondas de choque, ao longo de 9 semanas, e acompanhados por um período de 6 meses após a conclusão do tratamento. A dinâmica das microbolhas no miocárdio foi quantificada pela EPMTR utilizando programas computacionais específicos, tanto em repouso como durante o estresse pelo dipiridamol (0,84 mg/Kg). A reserva de volume miocárdico normatizada (A_{nor}), a reserva de velocidade de reenchimento de microbolhas no miocárdio (β) e a reserva de fluxo miocárdico ($A_{nor} \times \beta$) foram obtidas pela relação entre os parâmetros de fluxo durante a hiperemia e o repouso, antes e 6 meses após o tratamento com ondas de choque. Nos 15 pacientes incluídos no estudo, avaliamos 32 segmentos com isquemia miocárdica submetidos à terapia, 31 segmentos com isquemia miocárdica não submetidos à terapia e 60 segmentos não isquêmicos. Os pesquisadores que realizaram as quantificações da EPMTR não tinham conhecimento dos dados clínicos no momento da análise de perfusão. A média etária da amostra foi de 61,5 (\pm 12,8) anos com predomínio do sexo masculino (67%), sendo que 93% deles apresentavam doença multiarterial. Após 6 meses da conclusão da terapia com ondas de choque, foi observada uma melhora da classe de angina (CCS) de 3,20 \pm 0,56 para 1,93

$\pm 0,70$ ($p = 0,0001$) e de insuficiência cardíaca (NYHA) de $2,8 \pm 0,56$ para $2,33 \pm 0,81$ ($p = 0,048$), resultados que foram concordantes com os achados do SAQ, o qual evidenciou melhora significativa da pontuação em todas as categorias (análise global com incremento da pontuação média de $42,33 \pm 13,0$ para $71,16 \pm 14,3$; $p = 0,0001$). Houve uma variação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $50,30 \pm 13,1\%$ para $53,20 \pm 10,6\%$ ($p = 0,049$) na ausência de alterações no diâmetro diastólico final (de $53,80 \pm 6,61$ mm para $53,53 \pm 7,05$ mm; $p = 0,81$), no volume diastólico final (de $134,67 \pm 34,33$ mL para $146,13 \pm 59,45$ mL; $p = 0,29$) ou na função diastólica. A análise da perfusão miocárdica pela EPMTR evidenciou um aumento significativo da reserva de fluxo miocárdico ($A_{nor} \times \beta$) de $1,33 \pm 0,22$ para $1,74 \pm 0,29$ ($p = 0,0001$) e também da reserva A_{nor} de $1,02 \pm 0,21$ para $1,24 \pm 0,33$ ($p = 0,004$) nos segmentos isquêmicos submetidos à terapia com ondas de choque, mas não da reserva β (de $1,33 \pm 0,24$ para $1,47 \pm 0,35$; $p = 0,055$). Não houve alterações significativas na perfusão miocárdica nos segmentos isquêmicos não tratados ou nos segmentos não isquêmicos. A análise global demonstrou uma melhora na reserva de fluxo miocárdico (de $1,78 \pm 0,54$ para $1,89 \pm 0,49$; $p = 0,017$) e na reserva β (de $1,63 \pm 0,43$ para $1,70 \pm 0,40$; $p = 0,039$). Não foram registrados eventos cardiovasculares maiores durante o período de acompanhamento. Concluímos que a EPMTR foi capaz de identificar melhora da reserva de fluxo miocárdico nos segmentos submetidos à terapia com ondas de choque, possivelmente devido à neoproliferação vascular. Os resultados sugerem que a terapia com ondas de choque em pacientes com angina refratária é segura e tem o potencial de melhorar a isquemia miocárdica nos segmentos isquêmicos tratados, com impacto nos sintomas e na qualidade de vida.

Descritores: Terapia com ondas de choque; angina refratária; ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real; reserva de fluxo miocárdico; doença arterial coronariana.

SUMMARY

Ceccon CL. *Efficiency of shock wave application to induce vascular growth in patients with refractory angina: assessment by real-time myocardial perfusion echocardiography* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Chronic coronary artery disease shows high prevalence and morbidity levels in general population. In the clinical scenario, it is usually characterized by pain symptoms typically triggered or aggravated by physical effort – the angina. Refractory angina is defined as a documented and uncontrolled myocardial ischemia, untreatable by revascularization, despite maximum tolerated drug therapy. The use of extracorporeal cardiac shock wave therapy to treat myocardial ischemia has been suggested as a promising alternative to relieve angina symptoms and improve the ischemic load by promoting vasodilation and neoangiogenic phenomena. In the present study, we evaluated the effect of guided shock wave therapy on myocardial flow reserve, determined by real-time myocardial perfusion echocardiography (RTMPE), in patients with refractory angina. We also evaluated the implications of shock wave therapy in clinical variables by assessing the Canadian Cardiovascular Society (CCS) grading of angina pectoris, New York Heart Association (NYHA) functional classification and quality of life by the Seattle Angina Questionnaire (SAQ), as well as echocardiographic variables. Fifteen patients with refractory angina, from the refractory angina outpatient clinic of the Instituto do Coração (InCor, HC-FMUSP), were studied. Each patient underwent 9 shock wave therapy sessions over the course of 9 weeks and was followed for 6 months once the treatment was concluded. Using specific software, myocardial microbubble dynamics was quantified by RTMPE at rest as well as in stress by dipyridamole (0.84 mg/Kg). Normalized myocardial blood (A_{nor}) reserve, myocardium microbubbles replenishment rate (β) reserve and myocardial flow reserve ($A_{nor} \times \beta$) were obtained by the ratio of flow parameters during hyperemia and rest, before and 6 months after treatment. In the 15 patients included in the study, we evaluated 32 segments with myocardial ischemia submitted to therapy, 31 segments with myocardial ischemia not submitted to therapy and 60 non-ischemic segments. Researchers were blinded to all clinical data at the time of the perfusion analysis. Patients had mean age of 61.5

(± 12.8) years old, were predominantly men (67%), and 93% presented multiarterial disease. Six months after the completion of shock wave therapy, an improvement in CCS grading of angina pectoris was observed from 3.20 ± 0.56 to 1.93 ± 0.70 ($p = 0.0001$) and in NYHA functional classification (from 2.80 ± 0.56 to 2.33 ± 0.81 ; $p = 0.048$), results consistent with those found by SAQ, which evidenced a significant score improvement in all categories (global analysis with average score increased from 42.33 ± 13.0 to 71.16 ± 14.3 ; $p = 0.0001$). There was a variation in the left ventricular ejection fraction (from $50.3 \pm 13.1\%$ to $53.20 \pm 10.6\%$; $p = 0.049$) in the absence of changes in end-diastolic diameter (from 53.80 ± 6.61 mm to 53.53 ± 7.05 mm; $p = 0.81$), the end-diastolic volume (from 134.67 ± 34.33 mL to 146.13 ± 59.45 mL; $p = 0.29$) or the diastolic function. Myocardial perfusion analysis by RTMPE evidenced a relevant increase in myocardial flow reserve ($A_{\text{nor}} \times \beta$) from 1.33 ± 0.22 to 1.74 ± 0.29 ; $p = 0.0001$, as well as in the A_{nor} reserve from 1.02 ± 0.21 to 1.24 ± 0.33 ($p = 0.004$) in ischemic segments submitted to shock wave therapy, but not in β reserve (from 1.33 ± 0.24 to 1.47 ± 0.35 ; $p = 0.055$). There was no significant myocardial perfusion alteration in untreated ischemic segments or non-ischemic segments. Global analysis showed an improvement in myocardial flow reserve (from 1.78 ± 0.54 to 1.89 ± 0.49 ; $p = 0.017$) and β reserve (1.63 ± 0.43 to 1.70 ± 0.40 ; $p = 0.039$). No major cardiac events were registered during the follow-up period. We concluded that RTMPE was able to identify an increase in myocardial flow reserve in the segments submitted to shock wave therapy, possibly due to vascular neoproliferation. Results suggest that shock wave therapy on patients with refractory angina is safe, with the potential to improve myocardial ischemia on treated ischemic segments, and positively affect symptoms and quality of life.

Descriptors: Shock wave therapy; refractory angina; real-time myocardial perfusion echocardiography; myocardial flow reserve; coronary artery disease.

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, cerca de dois terços das mortes decorrentes de doenças cardiovasculares ocorrem em países em desenvolvimento.^{1,2}

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por aproximadamente 1 milhão e trezentos e cinquenta mil óbitos no período de 2000 a 2004, o que corresponde a 32% de todas as causas de óbito. Destes óbitos, metade estava relacionada a doenças isquêmicas do coração. Neste mesmo período, 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

As doenças crônico-degenerativas apresentam alta prevalência em nosso meio e se antecipa que, com o envelhecimento da população brasileira pelo aumento da expectativa de vida e queda na taxa de mortalidade, haverá crescimento adicional deste grupo de doenças nos próximos anos. Algumas condições se destacam neste contexto, entre elas 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 (AVE).

A doença arterial coronariana (DAC) acomete indivíduos relativamente jovens, com pico de incidência entre 55 a 65 anos, quando então começa a declinar. Considerando a carência de dados populacionais específicos para pacientes com DAC sintomática e extrapolando os dados epidemiológicos obtidos nos Estados Unidos para a população brasileira, teríamos aproximadamente 30 casos de angina estável para cada caso de IAM hospitalizado ao ano. Adicionalmente, estima-se que de 10 a 15% de todos os pacientes encaminhados para coronariografia diagnóstica terão anatomia desfavorável para procedimentos de revascularização.^{4,5}

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 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.^{6,7}

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 do tratamento farmacológico máximo tolerado.^{6,8}

Apesar de mortalidade relativamente baixa (< 5% na maioria dos estudos), a angina está relacionada a alta morbidade com impacto marcante na qualidade de vida e na saúde mental dos pacientes. Apesar dos enormes avanços terapêuticos, a população de pacientes portadores de angina refratária tende a aumentar.⁹

Tratamento atual da angina do peito refratária

O tratamento da angina refratária deve ser direcionado para o ajuste da terapia farmacológica, seguido da identificação e do tratamento das condições não-cardíacas associadas (entre elas a anemia, a fibrilação atrial, a hipertensão arterial, as doenças cardíacas valvares e as doenças tireoidianas).^{10,11}

Os indivíduos que permanecem sintomáticos após a otimização do tratamento clínico-medicamentoso, definidos como refratários, requerem outras opções terapêuticas. As principais opções disponíveis, sejam elas aprovadas ou experimentais, estão listadas a seguir: programas de reabilitação cardiovascular; estimulação elétrica neural transcutânea e estimulação da medula espinhal; anestesia epidural torácica; simpatectomia torácica; bloqueio do gânglio estrelado esquerdo; revascularização transmiorcárdica à laser; contrapulsção externa; terapia gênica ou terapia celular.^{4,12}

Na ausência de uma terapia considerada ideal, existe espaço e demanda clínica para que novas estratégias mais eficientes sejam desenvolvidas a fim de se proporcionar uma 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 predeterminadas. 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.¹³

As ondas de choque podem ser geradas por diversos mecanismos, entre eles eletrohidráulicos, pizoelétricos 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, a qual é direcionada através de um dispositivo semi-elipsóide com grande precisão, permitindo seu uso terapêutico.

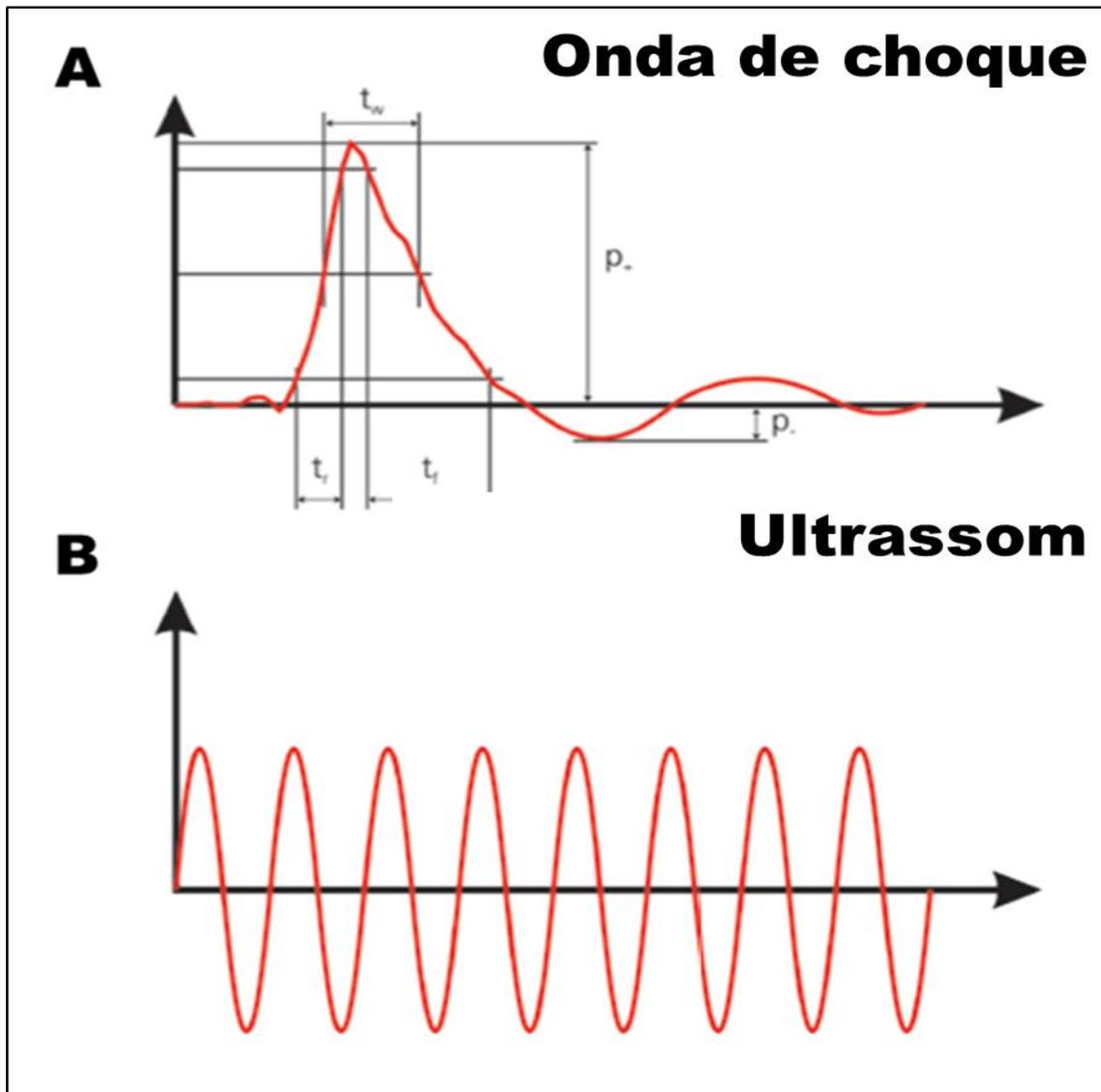


Figura 1: Representação gráfica das ondas acústicas de uso clínico e terapêutico. A onda de choque (A) é uma onda acústica anterógrada de alta energia, ciclo curto e que tem como efeitos biológicos a formação de cavitações e microjatos; o ultrassom (B) também é uma onda acústica, mas que se difere das ondas de choque por possuir oscilações periódicas limitadas por uma banda (frequência) e baixa energia.¹⁴

As ondas de choque direcionadas geram um fluxo de energia na área a ser tratada, o qual pode ser medido em mJ (milijoules)/mm². Esta força gerada pode ser controlada por meio da regulação da voltagem no gerador de partículas. O dispositivo refletor aplicador das ondas de ultrassom é aplicado à pele do paciente através de um molde especial.¹⁵

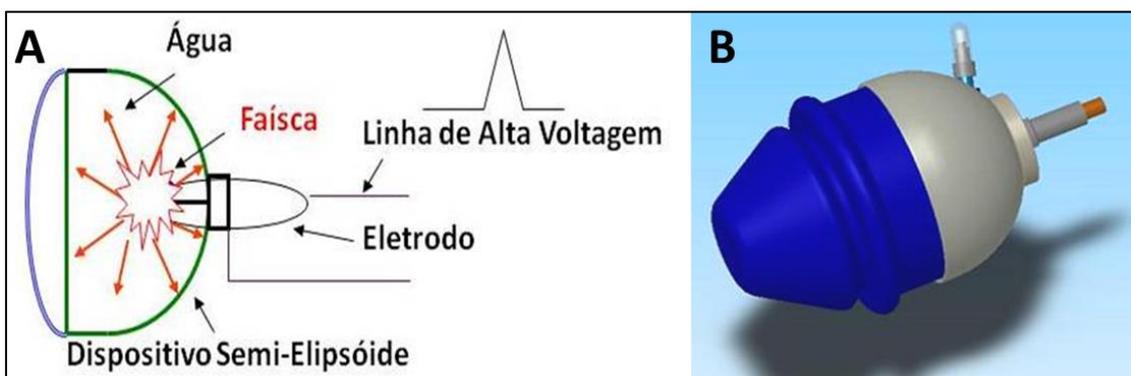


Figura 2: Esquema demonstrando a geração de ondas de choque (A) e dispositivo refletor aplicador das ondas de choque utilizado para terapia com ondas de choque em humanos (B). (Imagens gentilmente cedidas pela empresa Medispec e adaptadas do “CARDIOSPEC - OPERATING MANUAL”.)

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 extracorpórea. Com o aperfeiçoamento da técnica nos anos seguintes, a litotripsia ocupa nos dias atuais o papel de primeira opção no tratamento dos cálculos renais calcínicos e piélicos. Em 1989, seu uso clínico foi expandido para o tratamento de fraturas de cicatrização lenta. Recentemente, seu uso está consagrado no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos e na disfunção erétil.¹⁶

Os primeiros relatos do uso de terapia com ondas de choque no tratamento da isquemia miocárdica em humanos foram publicados no final da década de 1990, sugerindo resultados promissores no alívio dos sintomas anginosos e potencial melhora da carga isquêmica de pacientes com coronariopatia crônica.

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).¹⁷⁻¹⁹

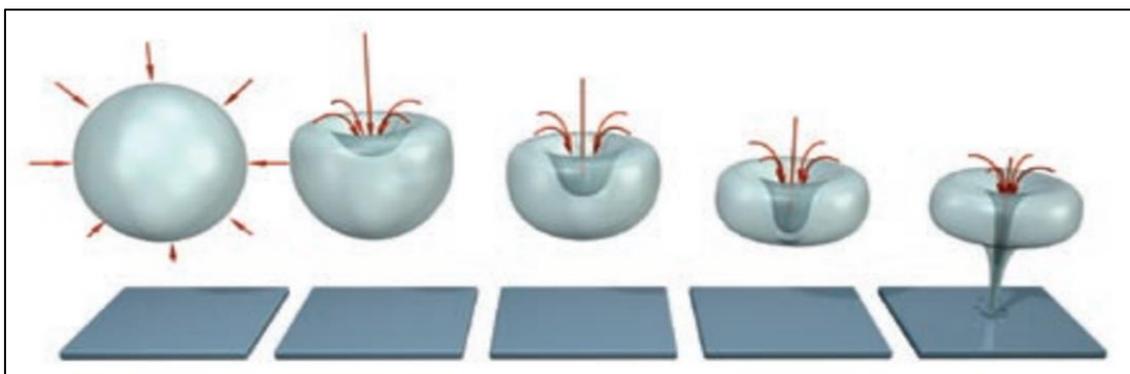


Figura 3: Efeitos da onda de choque sobre os tecidos biológicos: **cavitação e criação de microjatos**. Em áreas de interface, as bolhas geradas não podem ser colapsadas de maneira simétrica / esférica, uma vez que o obstáculo gerado dificulta o fluxo dos fluidos. Este fenômeno promove a cavitação e 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 de Coleman AJ.¹⁴

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.²⁰

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). Da mesma maneira, o processo de reparação mediada pela terapia com ondas de choque parece estar relacionado a um aumento do crescimento vascular local (angiogênese).

Do ponto de vista fisiopatológico, após a lesão tecidual ocorre trombose nas terminações vasculares da região afetada, seguida do brotamento de capilares a partir de vasos funcionais remanescentes próximos ao local da lesão. As células endoteliais ativadas liberam proteinases (destacam-se os ativadores do plasminogênio, que convertem o plasminogênio em plasmina) que degradam a membrana basal dos capilares adjacentes. As células endoteliais emitem pseudópodes e iniciam o processo de migração para o espaço perivascular acompanhado da coalescência dos brotos vasculares, formação de uma luz central e do surgimento de alças capilares. Alguns destes brotos capilares se diferenciarão em vasos maiores (por exemplo, arteríolas).¹⁹

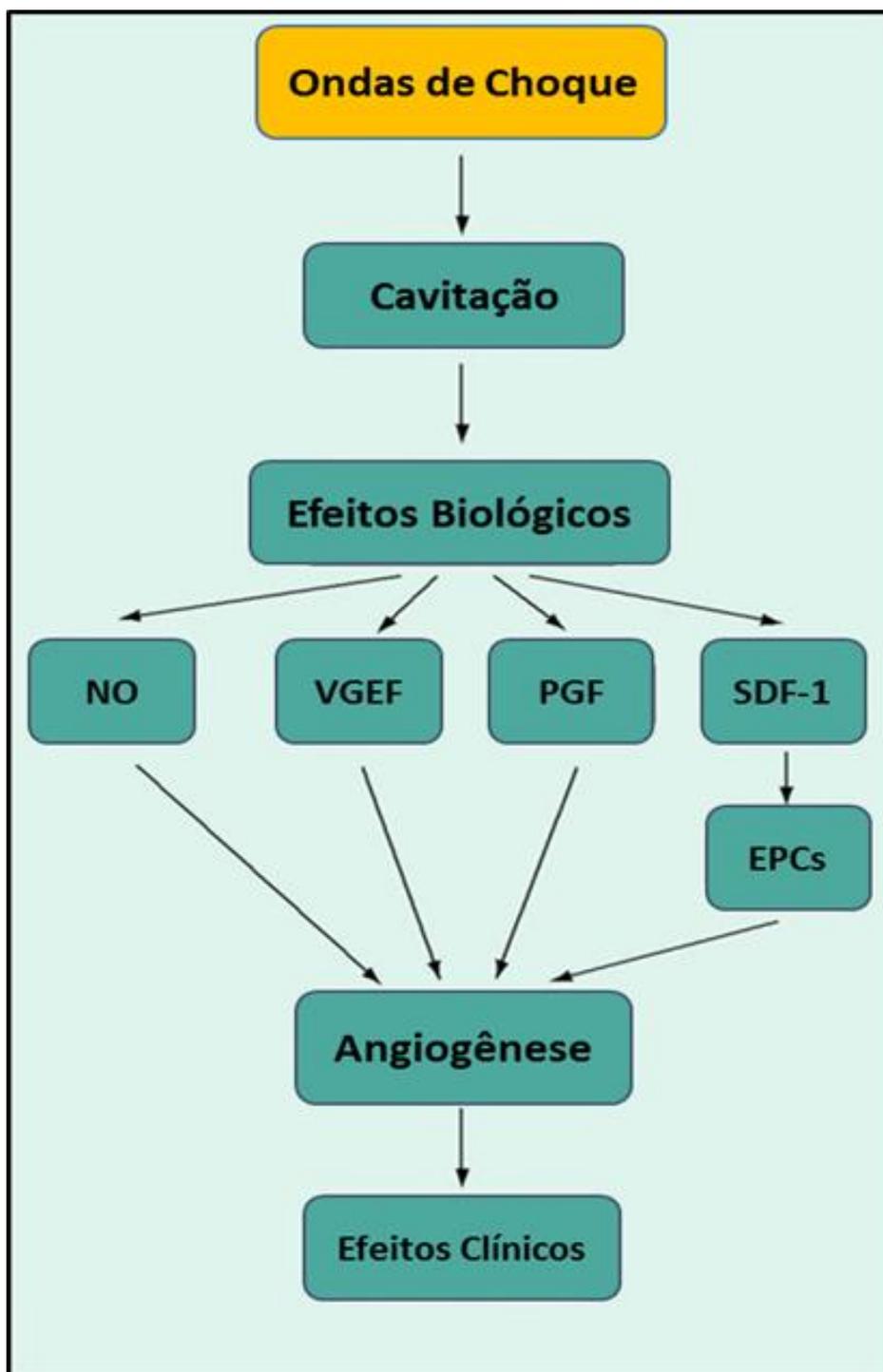


Figura 4: Efeitos biológicos da terapia com ondas de choque. A aplicação de ondas de choque sobre os tecidos gera tensão sobre as membranas celulares e induz a formação de cavitações e microjatos. Como resultado, temos uma grande variedade de efeitos bioquímicos, incluindo a ativação da óxido-nítrico 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). Traduzido e adaptado de Ruiz-Garcia J, Lerman A.²¹

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 parecem estar relacionados: a vasodilatação, responsável pelos efeitos imediatos; e a indução de neovascularização do tecido tratado, a qual contribui para os efeitos a longo prazo.²¹

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 (NO) teria um papel central nesta ação terapêutica. Utilizando células endoteliais de veia umbilical humana, observou-se que a terapia com ondas de choque rapidamente levou a um aumento da atividade da óxido-nítrico sintetase endotelial (eNOS). As ondas de choque mudaram a atividade da eNOS para um estado de rápida ativação enzimática e aumento da produção intracelular de NO. Aceita-se que o aumento da produção de NO pode levar à supressão da ativação do NF- κ B, determinando diminuição da atividade inflamatória local, permitindo uma mais rápida recuperação tecidual.²²

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.^{19, 23}

Por outro lado, Nishida e colaboradores²⁴ 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, De Sanctis e colaboradores²⁵ 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.

No final da década de 1990, Caspari e Erbel²⁶ estudaram a aplicação da terapia por ondas de choque em pacientes com angina refratária, não candidatos a procedimentos convencionais de revascularização (percutânea ou cirúrgica). Os resultados deste trabalho mostraram uma 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 dos sintomas e da perfusão miocárdica provavelmente foi mediada pelo aumento da vascularização (neoangiogênese).

Em outro trabalho com acompanhamento tardio de até 5 anos, Gutersohn e colaboradores²⁷ acompanharam pacientes portadores de angina refratária e isquemia miocárdica documentada submetidos ao protocolo de aplicação das ondas de choque. A população de estudo representava 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.

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores relatou 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.²⁸

Wang e colaboradores avaliaram a eficácia da terapia com ondas de choque na miocardiopatia isquêmica com uma meta-análise, na qual foram incluídos 14 estudos clínicos. Os achados foram consistentes com melhora dos sintomas anginosos ($-0,86$; IC 95%, $-1,12$ a $-0,65$; $p = 0,0001$), redução no consumo de nitroglicerina ($-0,71$; IC 95%, $-1,08$ a $-0,33$; $p = 0,0002$) e um aumento do escore Seattle Angina Questionnaire (SAQ) ($-5,64$; IC 95%, $3,12$ a $8,15$; $p = 0,0001$). Foi observada melhora nos sintomas de insuficiência cardíaca ($-0,49$; IC 95%, $-0,62$ a $-0,37$; $p = 0,0001$) e aumento da tolerância ao esforço avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos ($68,38$; IC 95%, $39,70$ a

97,05; $p = 0,0001$), acompanhados de um incremento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, avaliada pela ecocardiografia bidimensional (6,73; IC 95%, 4,67 a 8,80; $p = 0,0001$). Além dos efeitos clínicos benéficos, foi observada uma melhora da perfusão miocárdica na análise das imagens de cintilografia (-5,19; IC 95%, -0,97 a -0,5; $p = 0,0004$).²⁹

Em outra metanálise, Burneikaitė e colaboradores³⁰ incluíram 39 estudos que avaliavam a eficácia da terapia com ondas em pacientes com coronariopatia crônica estável. Foram incluídos 1189 pacientes, dos quais 1006 foram submetidos a terapia com ondas de choque. Os estudos selecionados demonstraram efeitos benéficos nas variáveis clínicas, incluindo a classe de angina e qualidade de vida, bem como mudanças positivas na fração de ejeção e na perfusão do ventrículo esquerdo. O consumo semanal de nitroglicerina diminuiu de 40 para 75% (em 16 estudos analisados).

Apesar da evidência ainda ser limitada a estudos pequenos, a terapia cardíaca com ondas de choque é uma nova opção não invasiva e potencialmente efetiva para pacientes com DAC, capaz de proporcionar alívio de sintomas, aumento da capacidade de exercício e incremento na perfusão miocárdica.

Baseados nestes fundamentos, esta pesquisa clínica se propôs a estudar os efeitos da terapia de revascularização extracorpórea com ondas de choque em pacientes com coronariopatia crônica sintomática e refratária, avaliados pela técnica de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR).

Circulação coronariana e mecanismos de regulação do fluxo

Em condições de repouso, o fluxo sanguíneo coronariano do ser humano é aproximadamente 225 ml/min, o que representa cerca de 4 a 5% do débito cardíaco.³¹ O volume de sangue na circulação coronariana é distribuído entre as redes arterial, capilar e venosa (volume de sangue coronariano). Um terço deste volume está contido na microcirculação (volume de sangue miocárdico), sendo 90% nos capilares, e corresponde a 8% da massa ventricular esquerda.³² O fluxo sanguíneo coronariano é regulado pela interação entre a pressão de perfusão, a resistência arterial total e o tempo de diástole.³³ No miocárdio, a resistência oferecida ao fluxo é complexa e multifatorial.

Para fins didáticos, o sistema arterial coronariano como regulador de fluxo é dividido em três compartimentos, embora o limite de cada compartimento não possa ser claramente definido do ponto de vista anatômico.³⁴ O compartimento proximal, representado pelas grandes artérias epicárdicas, com diâmetro que varia de 500 μ m a 5 mm, tem função de condutância e oferece mínima resistência ao fluxo, apresentando uma queda de pressão que é desprezível ao longo de seu percurso. Seu tônus é regulado por fatores derivados do endotélio, reflexos miogênicos, estímulos neurogênicos e neurohormonais. O compartimento intermediário é representado pelas pré-arteríolas, com diâmetro que varia de 100 μ m a 500 μ m. Apresenta mensurável queda da pressão ao longo da rede (contribui com 15% a 25% da resistência coronariana total) e é responsável pela autoregulação do fluxo quando há alterações da pressão de perfusão por

mecanismo miogênico. Este compartimento é responsivo à dilatação fluxomediada e não é submetido ao controle vasomotor metabólico. Tem a função de manter constante a pressão na origem da arteríola. O compartimento mais distal é representado pelas arteríolas intramurais, com diâmetro < 100 µm. É caracterizado por expressiva queda de pressão ao longo de seu percurso, sendo responsável por 60% da resistência arterial coronariana global. É responsivo à difusão de substâncias vasodilatadoras liberadas pelo miocárdico em consequência ao aumento do consumo de oxigênio, entre elas: adenosina, compostos fosfatos de adenosina, monóxido de carbono, bradicinina. Tem a função de manter o fluxo capilar adequado ao crítico equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio tecidual. O compartimento capilar também tem papel na regulação do fluxo coronariano. A pressão hidrostática capilar é mantida constante em torno de 30 mm Hg e oferece baixa resistência ao fluxo, representando em repouso 20% da resistência coronariana global.³⁵

Na hiperemia, ocorre relaxamento da musculatura lisa com dilatação das arteríolas e vênulas e queda da resistência vascular miocárdica global da ordem de 50%, mas sem dilatação dos capilares. Este fato, associado à disposição dos mesmos em paralelo, aumenta a resistência capilar, passando os mesmos a contribuir com 75% da resistência vascular miocárdica. Assim, a resistência capilar é o fator determinante da limitação do fluxo hiperêmico. Nestas condições, ele é regulado por dois mecanismos principais: aumento da velocidade de fluxo microvascular e “recrutamento” capilar (aumento do número de capilares contendo sangue).^{35,36} Forças compressivas sobre os vasos intramurais durante a sístole e subendocárdicos durante a diástole final,

constituem também um componente da resistência arterial coronariana total, determinando alterações temporais e espaciais do fluxo sanguíneo, sendo estas alterações representadas, respectivamente, pelo predomínio do fluxo na diástole e nas camadas subepicárdicas.^{37,38}

Como relatado, a resistência da circulação coronariana tem domínios vasculares diferentes, que comandados por diferentes mecanismos regulatórios agem de forma integrada e compensatória para manter a homeostase circulatória. Diferente das artérias coronárias epicárdicas, que podem ser avaliadas implicitamente, a avaliação da microcirculação é complexa e, na maioria das vezes, feita indiretamente com técnicas de obtenção de fluxo sanguíneo. Uma maneira de avaliar funcionalmente a integridade destes mecanismos é analisar a reserva de fluxo miocárdico.³⁹

Ecocardiografia com perfusão miocárdica

A ecocardiografia com contraste baseia-se na injeção intravascular de agentes com a capacidade de aumentar a reflexão dos sinais ultrassônicos. Os agentes atualmente utilizados como contrastes ecocardiográficos são constituídos por microbolhas encapsuladas, as quais aumentam o sinal acústico refletido no meio que as contém por apresentarem a característica de expandir-se e retrair-se de forma não uniforme na presença do ultrassom, gerando sinais que contêm frequências múltiplas da frequência original (harmônicas). Os agentes de contraste de segunda geração, utilizados atualmente, possuem estabilidade suficiente para, quando injetados por via intravenosa, atravessarem a barreira pulmonar e contrastarem as cavidades

cardíacas esquerdas e a circulação coronariana, permitindo um excelente delineamento de bordas endocárdicas e mapeando toda a microcirculação miocárdica.⁴⁰

O uso de contraste ecocardiográfico é recomendado pelas Sociedades Brasileira e Americana de Ecocardiografia para opacificação do ventrículo esquerdo e melhora do delineamento dos bordos endocárdicos.^{41,42} Entretanto, uma das principais aplicações atuais dos agentes de contraste é na avaliação da perfusão miocárdica. A utilização das microbolhas para estudo da perfusão miocárdica foi limitada inicialmente pela alta energia ultrassônica requerida para a geração da imagem fundamental, levando a sua destruição. O uso de ciclos intermitentes com pulsos de baixa energia (imagem harmônica intermitente) permitiu a visualização da perfusão miocárdica com imagens sincronizadas ao eletrocardiograma, porém, sem a informação simultânea sobre a motilidade ventricular.

O desenvolvimento de energia Doppler com imagem em pulso invertido ou em pulso modulado, a utilização de baixa energia acústica com índice mecânico em torno de 0,1, e a baixa frequência de pulsos ultrassônicos diminuiu de forma significativa a destruição das microbolhas. O avanço tecnológico permitiu que as microbolhas fossem insonadas continuamente (imagem em tempo real), com a vantagem de se avaliar simultaneamente a perfusão e a motilidade miocárdicas. Assim, a EPMTR é uma técnica ecocardiográfica recente que utiliza baixa energia ultrassônica e tem se mostrado bastante efetiva para obtenção do fluxo microvascular, com excelente resolução espacial e temporal.⁴³

Quantificação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real

Em 1998, Wei e colaboradores⁴⁴ propuseram e validaram (*in vitro* e *in vivo*) um método para quantificação da perfusão miocárdica pela ecocardiografia com contraste miocárdico. O método baseava-se na hipótese de que a destruição das microbolhas dentro do miocárdio por meio de um pulso de alta energia de ultrassom, seguido da mensuração da sua taxa de repleenchimento, resultaria em uma medida de velocidade média que seria proporcional à velocidade do fluxo miocárdico. Adicionalmente, a concentração das microbolhas no miocárdio, após ter atingido o equilíbrio de infusão de contraste, seria proporcional ao volume de sangue no miocárdio.

Conforme ilustrado na figura 5, durante a infusão de contraste, uma saturação (platô) de microbolhas é alcançada no miocárdio (quadro E do instante - t₂). Na sequência, são aplicados pulsos de ultrassom com alta energia para se destruir as microbolhas no miocárdio (denominado *flash*). Após a aplicação do *flash* as microbolhas são destruídas (quadro A). A manutenção de uma imagem de ultrassom com baixa energia, para que ocorra destruição mínima das microbolhas, permite a detecção do repleenchimento das microbolhas no miocárdio (quadro B). Sua concentração aumenta nos batimentos subsequentes (quadros C e D) até que nova saturação máxima seja atingida (quadro E do instante t₄).

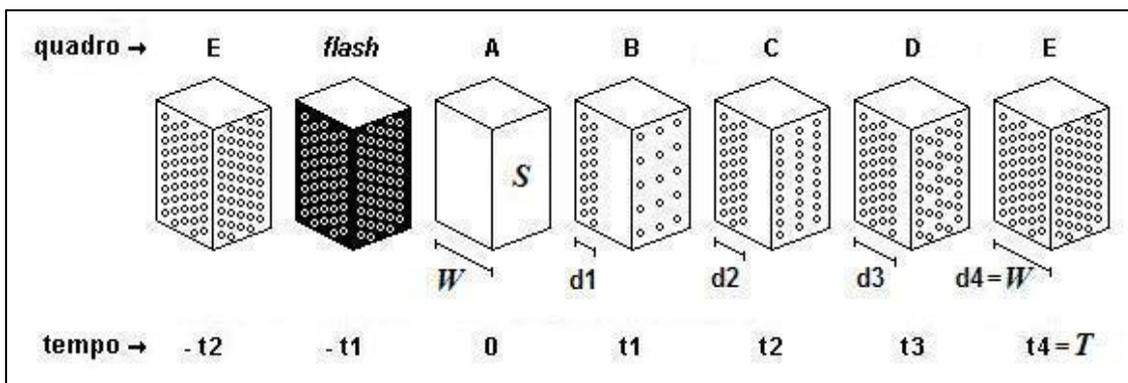


Figura 5: Modelo de avaliação da perfusão miocárdica proposto por Wei e colaboradores.⁴⁴ Com infusão contínua de contraste, ocorre saturação do miocárdio pelas microbolhas (quadro E). A aplicação de pulsos ultrassônicos de alta energia (*flash*) permite a destruição das microbolhas no miocárdio (quadro A) e o subsequente reenchimento (quadros B a E).

S = região de interesse considerada; W = espessura do campo ultrassônico; d = distância percorrida pelas microbolhas; t = tempo; T = tempo onde houve saturação das microbolhas no campo ultrassônico.

O reenchimento das microbolhas no miocárdio em função do tempo pode, então, ser medido pelo aumento da intensidade acústica a cada quadro da sequência de imagens, o que resulta em uma curva de intensidade acústica pelo tempo de preenchimento do miocárdio pelas microbolhas.

O parâmetro A é proporcional ao volume de sangue miocárdico e o parâmetro β , à velocidade sanguínea na microcirculação miocárdica, sendo que o produto $A_{Noi} \times \beta$ seria, conseqüentemente, proporcional ao fluxo sanguíneo miocárdico (figura 6).

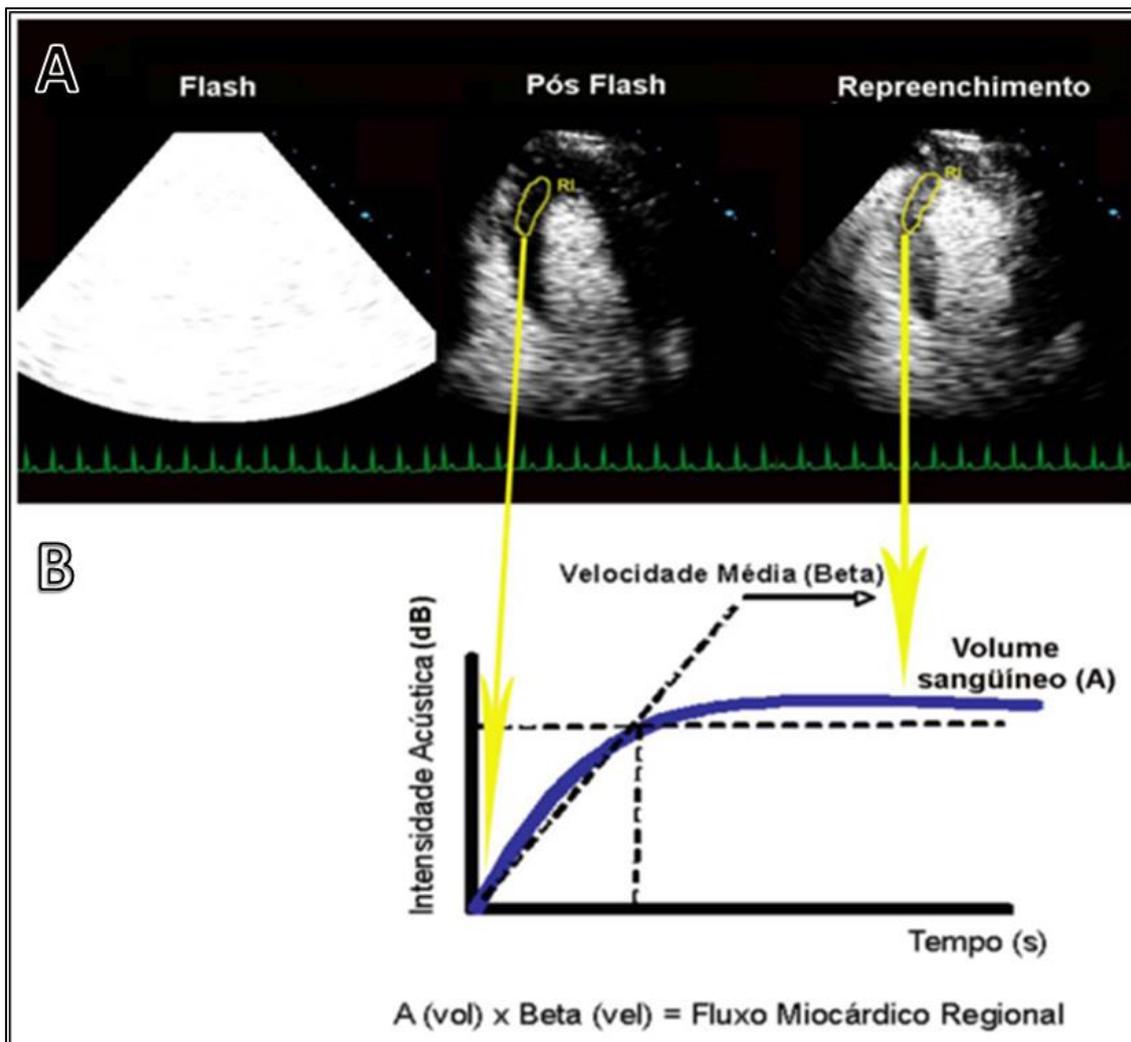


Figura 6: Demonstração do repleenchimento miocárdico pelas microbolhas nos batimentos seguintes a um *flash* e método de cálculo do fluxo miocárdico regional pela ecocardiografia com contraste miocárdico em tempo-real.

(A) Sequência de imagens iniciando-se com o *flash* ecocardiográfico de alto índice mecânico para destruição das microbolhas no miocárdio e o posterior repleenchimento do miocárdio pelo contraste. (B) O gráfico representa a curva de intensidade acústica miocárdica obtida por métodos quantitativos em função do tempo, com o platô de intensidade acústica "A" refletindo o volume sanguíneo miocárdico e β representando a velocidade de enchimento do miocárdio pelas microbolhas.

A quantificação absoluta do fluxo miocárdico pode variar dependendo do agente de contraste empregado, concentração das microbolhas, taxa de infusão do contraste ou ajustes nos ganhos do equipamento de ultrassom. Para resolver essa limitação, Vogel e colaboradores⁴⁵ propuseram a normalização ou correção da intensidade acústica obtida nas regiões de interesse no

miocárdico, dividindo-a pelo valor obtido em regiões de interesse na cavidade ventricular esquerda adjacente, e demonstraram que o valor da intensidade acústica normalizada, obtido dessa forma, reflete o volume sanguíneo relativo do miocárdio. Uma das vantagens da EPMTR sobre outras modalidades para avaliação da perfusão miocárdica está no fato de poder medir ambos componentes da perfusão miocárdica: velocidade de fluxo (β) e volume de sangue (A).⁴⁶

Dependendo da situação clínica, a redução do fluxo sanguíneo em repouso pode se manifestar por mecanismos diversos, dentre eles: diminuição isolada do volume de sangue com velocidade normal, como por exemplo, área de infarto suprida por artéria com fluxo não limitante; diminuição isolada da velocidade de fluxo com volume sanguíneo normal, como na estenose coronária crítica ou oclusão com fluxo colateral ou miocárdio hibernante; diminuição tanto da velocidade de fluxo como do volume sanguíneo, como exemplo área de infarto suprida por artéria com fluxo limitante ou por fluxo colateral.

O método para avaliação e quantificação da perfusão miocárdica durante a ecocardiografia de perfusão miocárdica foi descrito e validado em modelos experimentais e humanos, sendo aplicada no manuseio de pacientes com síndrome coronariana aguda e na detecção da DAC.^{44,46,47}

Vários estudos também têm demonstrado o valor da ecocardiografia com perfusão miocárdica para quantificação da reserva de fluxo miocárdico em condições que alteram a microcirculação coronariana.^{48,49} Não há dados na literatura sobre o uso dessa técnica em pacientes com angina refratária submetidos à terapia com ondas de choque.

OBJETIVOS

O objetivo primário do presente estudo foi avaliar o efeito da aplicação de terapia com ondas de choque no fluxo sanguíneo miocárdico, por meio da quantificação das reservas miocárdicas obtidas pela EPMTR, em pacientes com angina refratária.

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 pela ecocardiografia bidimensional;
- escore de isquemia miocárdica (*Summed Stress Score - SSS*) utilizando cintilografia de perfusão miocárdica;
- classe funcional da angina utilizando o escore do Sociedade Cardiovascular Canadense (*Canadian Cardiovascular Society - CCS*);
- classe funcional de insuficiência cardíaca utilizando o escore da *New York Heart Association (NYHA)*;
- qualidade de vida utilizando o *Seattle Angina Questionnaire (SAQ)*.

MÉTODO

População do estudo

De março de 2014 a janeiro de 2016 foram pré-selecionados, de forma prospectiva, 18 pacientes portadores de angina refratária em acompanhamento ambulatorial no Núcleo de Estudos e Pesquisa em Angina Refratária (NEPAR) do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os pacientes estavam em tratamento clínico medicamentoso considerado otimizado por pelo menos 3 meses, sintomáticos 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 pacientes que:

- apresentavam 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 eram candidatos a procedimentos de revascularização miocárdica pela extensão da doença de acordo com um painel de especialistas em cardiologia invasiva, cirurgia cardiovascular e cardiologia clínica;
- apresentavam evidências objetivas de isquemia miocárdica reversível pelos métodos de imagem (ecocardiograma sob estresse e/ou cintilografia de perfusão miocárdica);

- tinham idade ≥ 18 anos;
- assinaram 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 número 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.

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 coronariana e terapia medicamentosa vigente foram armazenadas em banco de dados.

O estudo ecocardiográfico na condição basal e sob estresse foi realizado 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 (CEPEC) do Instituto do Coração.

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 pacientes incluídos foi estratificado em 17 segmentos (figura 7) conforme as recomendações atuais das respectivas sociedades de ecocardiografia, medicina nuclear e tomografia computadorizada.⁵⁰⁻⁵³

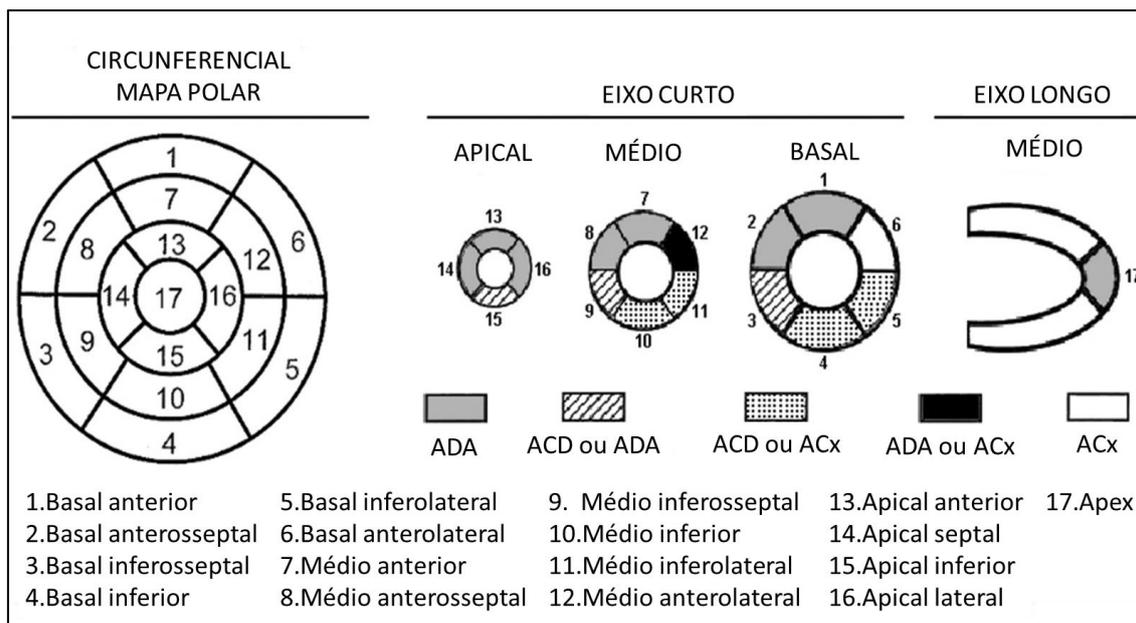


Figura 7: Estratificação do ventrículo esquerdo em 17 segmentos (traduzido e adaptado).⁵⁴

Após a avaliação inicial, 3 dos 18 pacientes pré-selecionados foram excluídos devido a janela ultrassonográfica considerada inadequada para análise de perfusão miocárdica. Dos 15 pacientes que constituíram a população final do estudo, com um total de 255 segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo, foram selecionados 32 segmentos isquêmicos para a terapia com ondas de choque. O critério de seleção para estes segmentos foi baseado na cintilografia basal: as áreas selecionadas foram as mais extensas e/ou que apresentavam maior isquemia reversível na análise objetiva.

O número de segmentos tratados foi limitado pela técnica de aplicação de ondas de choque – conforme recomendação dos fabricantes do equipamento e em acordo com a técnica empregada nos estudos progressos.⁵⁵⁻⁵⁷ Assim, 31 apresentavam critérios de isquemia e foram agrupados como “segmentos isquêmicos não submetidos a terapia com ondas de choque”, analisados dentro das suas particularidades.

Dos 192 segmentos remanescentes, 17 apresentaram hipocaptção persistente (sugestivos de fibrose miocárdica) e 12 apresentaram isquemia considerada discreta ou fugaz e foram excluídos da análise.

Os segmentos não isquêmicos não foram submetidos à terapia proposta, mas foram selecionados de maneira sistemática. Uma amostra de 60 segmentos não isquêmicos foi agrupada segundo os seguintes critérios:

- a. segmentos localizados na parede opostas à submetida a terapia com ondas de choque, quando não isquêmicos;
- b. segmentos que compõe a parede septal, quando não isquêmicos;
- c. segmentos não isquêmicos com melhor janela ultrassonográfica.

Após a devida seleção dos grupos, os segmentos isquêmicos alocados para o tratamento foram submetidos a 9 sessões de terapia com ondas de choque ao longo de 9 semanas, seguido de acompanhamento clínico ambulatorial ao longo de 6 meses.

Ao término do sexto mês de acompanhamento, os pacientes foram submetidos a novo interrogatório clínico, exame físico completo, ecocardiograma sob estresse com análise de perfusão e cintilografia miocárdica. Os resultados observados foram armazenados em bancos de dado para análise subsequente.

O protocolo do estudo está representando esquematicamente na figura 8.

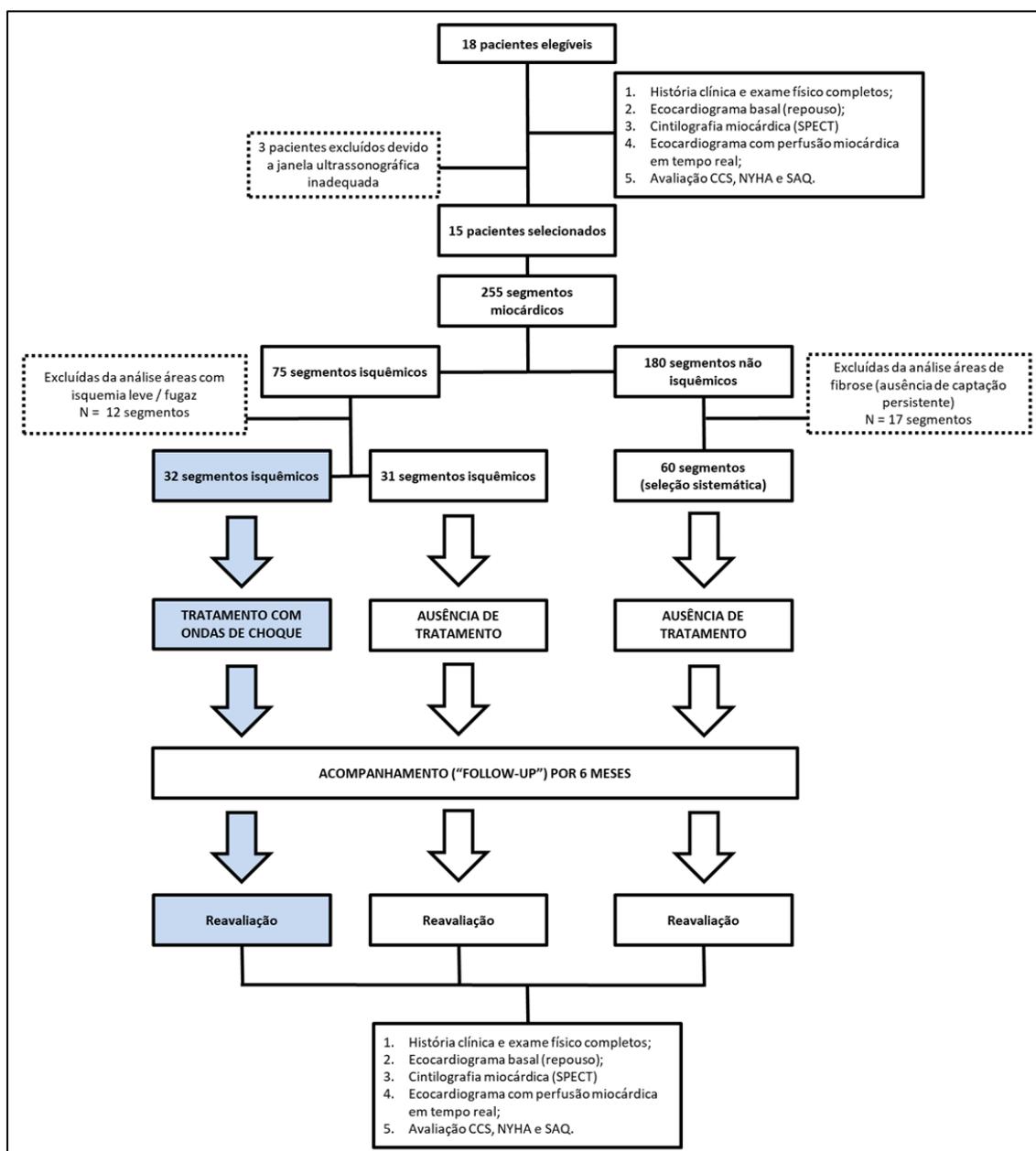


Figura 8: Representação esquemática do protocolo do estudo.

Avaliação dos sintomas e da qualidade de vida

O SAQ, assim como os escores de funcionais de insuficiência cardíaca da NYHA e de graduação de angina da CCS, foram aplicados antes do início da terapia (basal, com tratamento clínico otimizado) e após 6 meses do término

do tratamento com ondas de choque. Os resultados clínicos foram correlacionados com alterações na perfusão miocárdica.

Seattle Angina Questionnaire (SAQ)

O SAQ é um questionário autoaplicável, 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.⁵⁸

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

O questionário SAQ utilizado foi traduzido e validado para o português. O mesmo encontra-se em anexo 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 *Canadian Cardiovascular Society (CCS grading of angina pectoris)* (tabela 1).⁵⁹

Os sintomas de dispneia secundários à insuficiência cardíaca foram classificados conforme a *New York Heart Association (NYHA Functional Classification)* (tabela 2).⁶⁰

Tabela 1: Classificação funcional de angina de acordo com a CCS⁵⁹

Canadian Cardiovascular Society (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 2: Classificação funcional de insuficiência cardíaca de acordo com a NYHA⁶⁰

New York Heart Association (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.

Terapia com ondas de choque

O equipamento utilizado nas terapias foi o CARDIOSPECTM da empresa Medispec, que oferece a possibilidade do ESMRTM - *Extracorporeal Shockwave Myocardial Revascularization* ou revascularização miocárdica extracorpórea por ondas de choque.

A plataforma de tratamento consiste, basicamente, de uma unidade geradora de energia, painel de controle, braço mecânico acoplado a transdutor ultrassonográfico, aplicador e monitor de eletrocardiograma (figura 9).



Figura 9: Sistema aplicador das ondas de choque para revascularização em pacientes com angina refratária.

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 10).

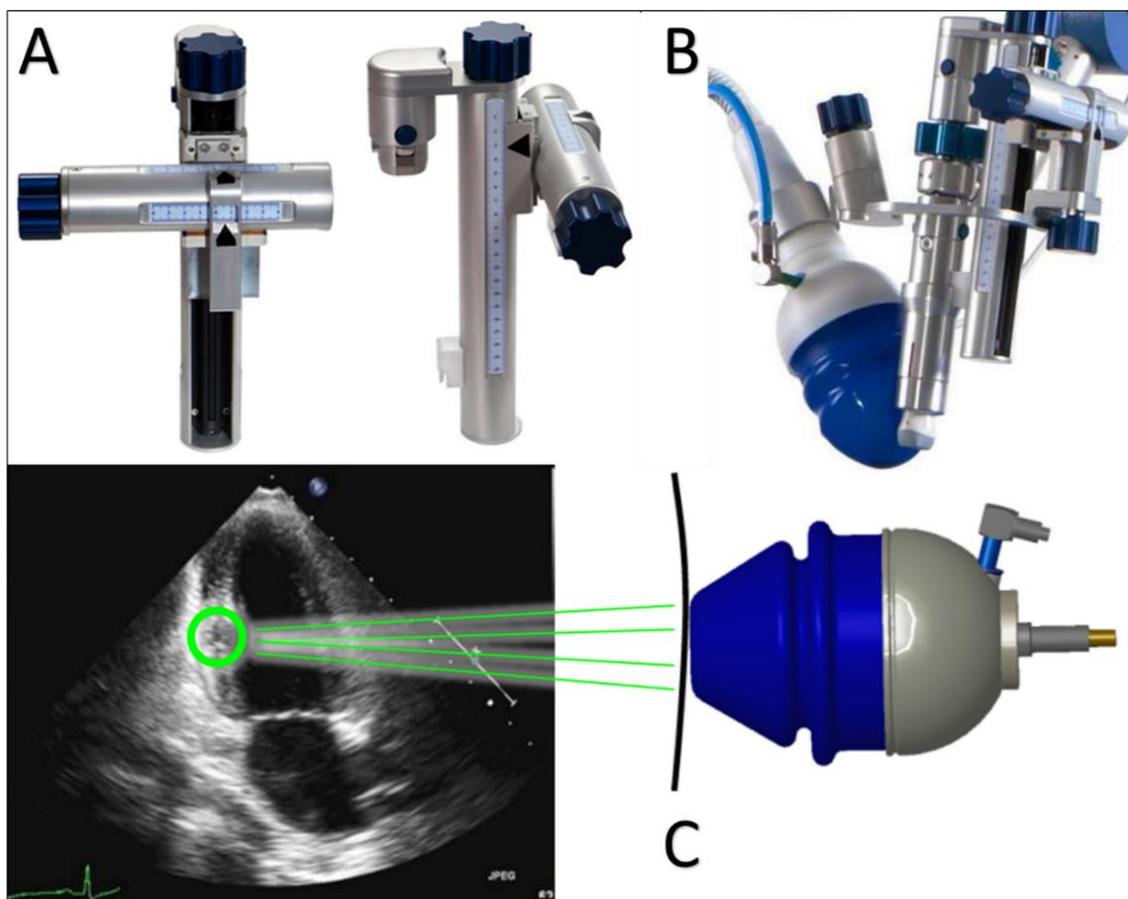


Figura 10: Régua que constituem o sistema de ordenadas e abscissas no direcionamento das ondas de choque (A). Sistema de posicionamento e aplicador montados e prontos para a aplicação (B). Representação da aplicação de ondas de choque no segmento médio da parede inferior guiada pela ecocardiografia (C). (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 11). 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 12).

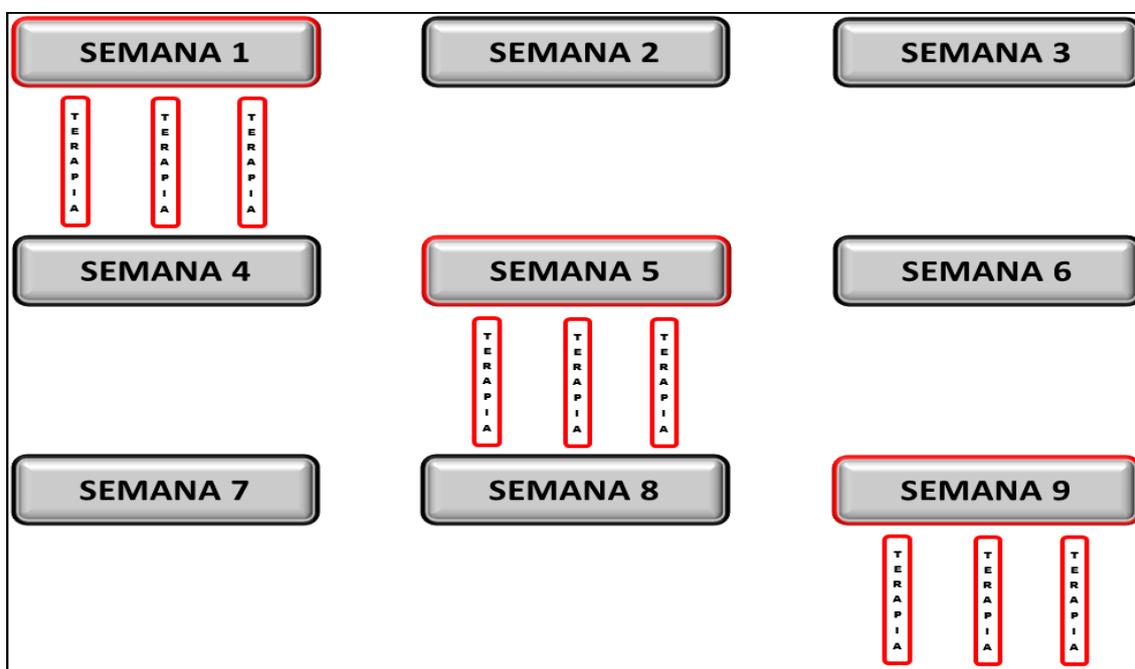


Figura 11: Protocolo de tratamento.

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.

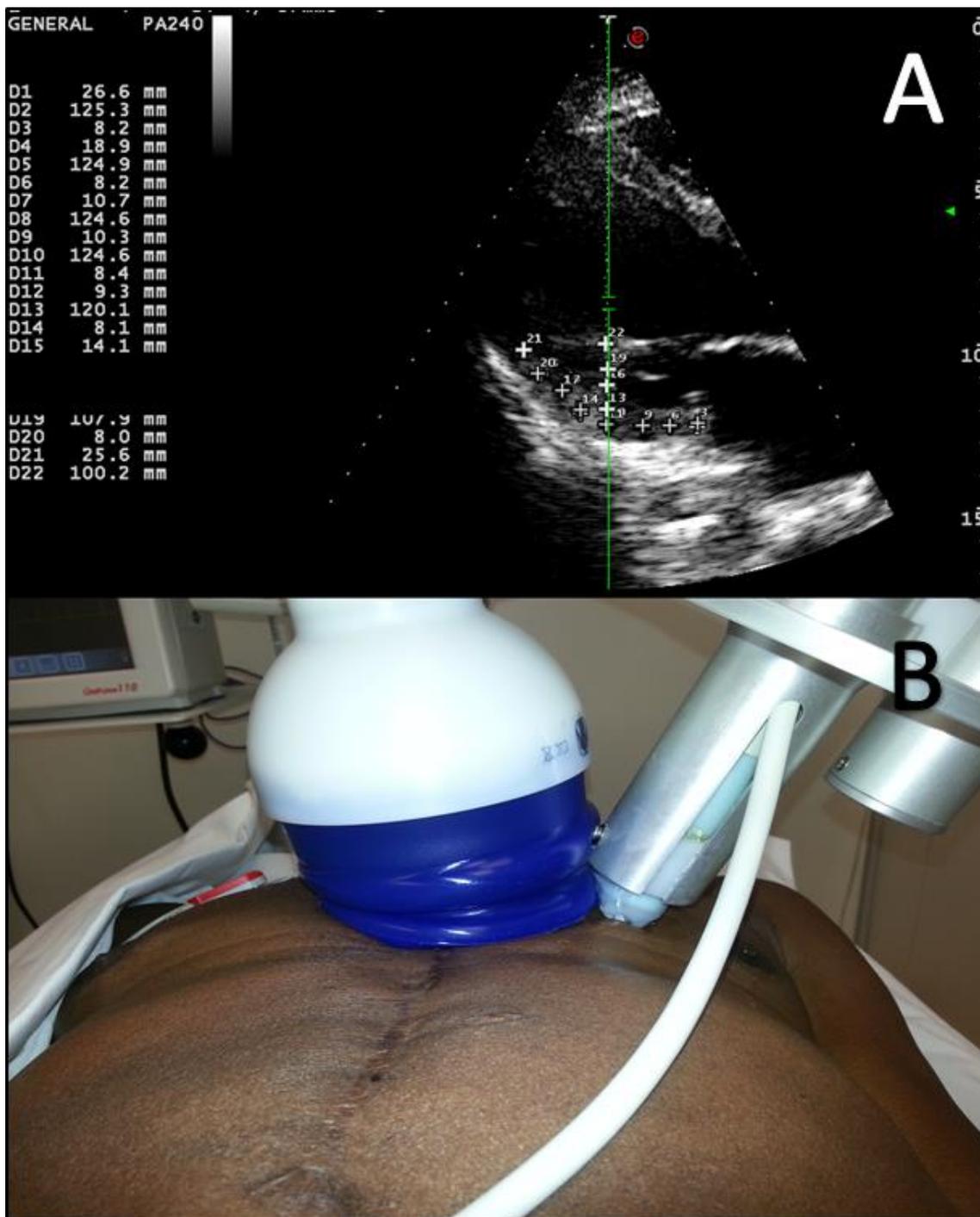


Figura 12: Medidas realizadas em imagem adquirida pela ecocardiografia bidimensional durante tratamento da parede inferolateral (A) e posicionamento do transdutor e aplicador no tórax do paciente (B). (Imagem autorizada pelo paciente em estudo).

Exemplificamos abaixo dois casos reais de pacientes participantes do estudo, onde foram tratadas respectivamente as paredes anteroseptal e inferolateral, 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 13).

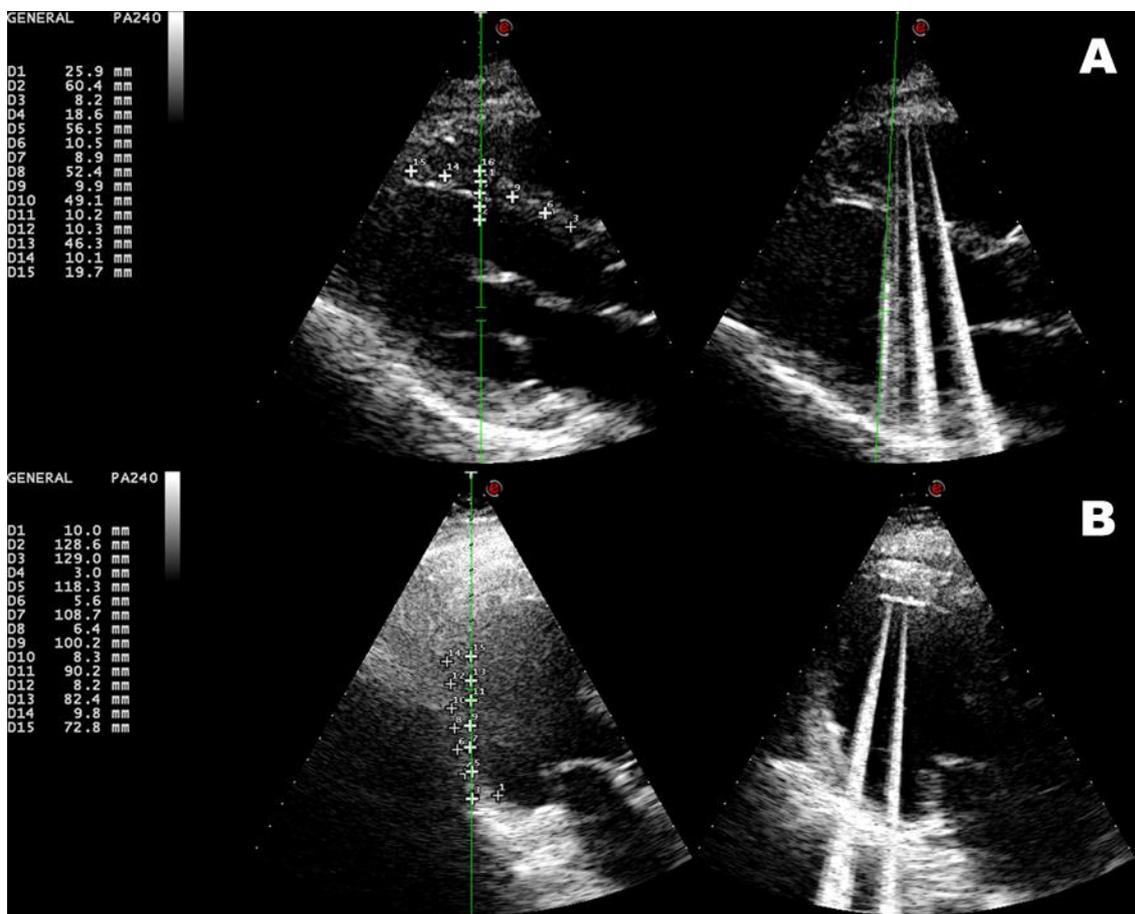


Figura 13: Tratamento da parede anteroseptal (A) e tratamento da parede inferolateral (B), com as medidas axiais guiadas pela ecocardiografia bidimensional e o artefato gerado pela passagem da onda de choque no campo ultrassonográfico.

Ecocardiografia com estresse e perfusão em tempo real

A quantificação da reserva de fluxo miocárdico foi realizada pela EPMTR. Em avaliação basal, os pacientes foram posicionados em maca apropriada e submetidos a ecocardiograma transtorácico completo com análise detalhada da função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo, avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, quantificação do grau de insuficiência mitral e determinação das pressões pulmonares.^{61,62}

Para análise da perfusão miocárdica pela ecocardiografia contrastada foi puncionado um acesso venoso calibroso (permitindo a infusão do agente de contraste e do fármaco vasodilatador) e adquiridas imagens nos planos apicais quatro, duas e três câmaras na presença de contraste ecocardiográfico de microbolhas (*SonoVue® Bracco*).⁶³

Com os ajustes específicos do aparelho incluindo índice mecânico baixo (0,2) e frequência de repetição de pulsos de 2500 KHz, a imagem fundamental era suprimida e substituída por imagens cardíacas geradas com a perfusão miocárdica pelo contraste. Após a obtenção da taxa ideal de infusão de contraste, caracterizada pela opacificação uniforme do ventrículo esquerdo e presença de sombra acústica ao nível da porção média do átrio esquerdo no plano apical 4 câmaras, um rápido pulso ultrassônico com utilização de índice mecânico de alta energia (1,5), de dez quadros (*flash*), era manualmente disparado para destruir as microbolhas dentro do miocárdio. Foram capturadas imagens do *flash* e de 10 ciclos cardíacos consecutivos, utilizando índice mecânico baixo (0,2), para permitir o reenchimento miocárdico pelas microbolhas (figura 14). Dessa forma, foi possível realizar a quantificação da intensidade acústica de cada imagem até atingir o platô e a velocidade de reenchimento do miocárdio.



Figura 14: Após a aplicação do *flash*, ocorre a destruição das microbolhas nos capilares miocárdicos, produzindo uma imagem “negativa” (representada na imagem central), seguida do repleenchimento do miocárdio com o contraste.

Após a captura das imagens basais, utilizando o protocolo de estresse farmacológico (com dipiridamol) para causar hiperemia miocárdica, novamente eram adquiridas as imagens bidimensionais contrastadas. Todos os ajustes no equipamento e na velocidade de infusão de contraste realizados no estado basal eram mantidos constantes, para permitir adequada comparação entre as imagens obtidas em repouso e sob estresse farmacológico.

Em um segundo momento, após realizadas as 9 semanas de terapia com ondas de choque e aguardados os 6 meses de acompanhamento, os pacientes foram submetidos a nova EPMTR.

Contraste ecocardiográfico

O agente de contraste utilizado no estudo foi o *SonoVue*®⁶³, disponível comercialmente e distribuído pela *Bracco Imaging* do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. A adição de solução de cloreto de sódio 9

mg/mL (0,9%) ao pó liofilizado seguida de agitação vigorosa resulta na produção de microbolhas de hexafluoreto de enxofre, encapsuladas em uma capa de fosfolipídios. As microbolhas têm diâmetro médio de 2,5 μm , sendo que 90% possui diâmetro inferior a 6 μm e 99% possui diâmetro inferior a 11 μm .

A interface entre a microbolha de hexafluoreto de enxofre e o meio aquoso atua como um refletor da onda ultrassônica alterando tanto a ecogenicidade sanguínea como aumentando o contraste entre o sangue e o tecido que o rodeia. A intensidade do sinal refletido depende da concentração de microbolhas e da frequência da onda ultrassônica.

O hexafluoreto de enxofre é um gás inerte, inócuo e pouco solúvel em soluções aquosas. O contraste é eliminado pela via respiratória com meia-vida média de 12 minutos.

Protocolo de estresse com dipiridamol

O ecocardiograma com estresse farmacológico foi realizado com o protocolo de administração do dipiridamol, constituído da infusão de 0,56 mg/Kg em 4 minutos, seguidos de uma pausa de 4 minutos sem fármaco. Aos 8 minutos era reiniciada a infusão de 0,28 mg/Kg em 2 minutos perfazendo uma dose total de 0,84 mg/Kg.⁶⁴ Aos 10 minutos, o protocolo era finalizado com a administração endovenosa de aminofilina na dose de 70 mg a 100 mg no intervalo de 1 a 3 min. Antes do início da infusão do vasodilatador e ao final do décimo minuto do protocolo, foram adquiridas imagens de perfusão nas incidências de quatro, duas e três câmaras. Eletrocardiograma de 12 derivações e anotações da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de

oxigênio e sintomas eram realizados tanto em repouso como imediatamente antes de cada estágio do protocolo de estresse, na fase de recuperação, ou a qualquer momento caso surgissem intercorrências clínicas (figura 15). Todas as sequencias de imagens, no estado basal e no estado hiperêmico, foram gravadas e digitalizadas em mídia apropriada sob o formato de loop contínuo, para posterior análise.

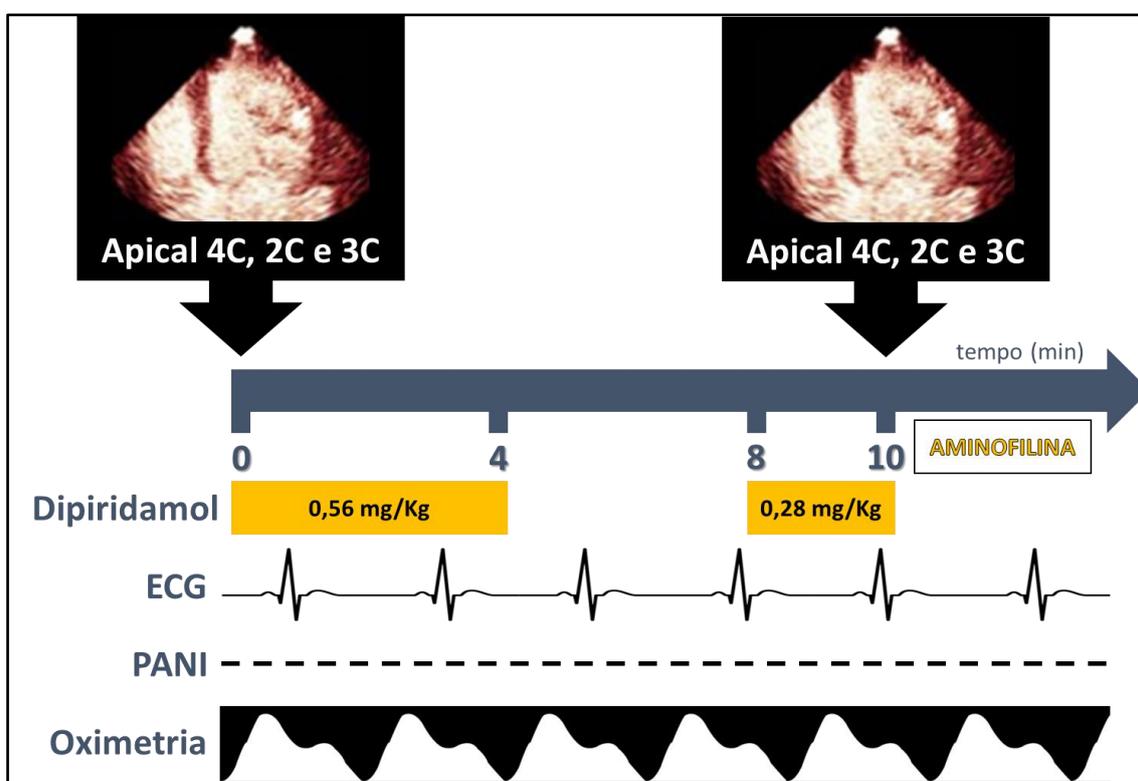


Figura15: Protocolo de estudo com avaliação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) no estado basal e durante vasodilatação máxima obtida pela infusão endovenosa de dipiridamol.

4C: 4 câmaras; 2C: 2 câmaras; 3C: 3 câmaras; FC: frequência cardíaca; ECG: eletrocardiograma; PANI: pressão arterial não invasiva.

Quantificação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão

Para determinação quantitativa da perfusão miocárdica, um *software* específico (*Q-Station 3.0 - Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA*) foi

utilizado para medir a intensidade acústica das microbolhas dentro do miocárdio e a taxa de reenchimento das mesmas na microcirculação.

Em cada sequência de imagens, desde a aplicação do pulso de alta energia com destruição das microbolhas dentro do miocárdio até o 10º batimento, foram selecionados os quadros correspondentes ao final da sístole. Com o alinhamento destes 10 quadros, regiões de interesse (RI) foram tracejadas manualmente em cada segmento miocárdico no estado basal e no final da infusão de dipiridamol. Cuidados foram tomados para não incluir as bordas endocárdicas e epicárdicas, cuja intensidade acústica pode não ser representativa do fluxo perfusional e também para que a RI fosse colocada sempre no mesmo local, tanto no repouso como no estado hiperêmico. Com a sequência de leitura pela RI de cada quadro selecionado, utilizando um modelo matemático, foram construídas curvas exponenciais de intensidade acústica em função do tempo (figura 16).

A intensidade de sinal a cada quadro após o *flash* foi colocada em uma função exponencial descrita como: $y = A (1 - e^{-\beta t})$, onde y é a intensidade acústica no tempo t , A é a intensidade acústica no platô e representa o volume sanguíneo miocárdico, e β reflete a taxa de aumento da intensidade acústica e representa a velocidade de enchimento do miocárdio pelas microbolhas, sendo que seu valor será obtido pela curva de reenchimento miocárdico após o *flash*. O produto de $A \times \beta$ forneceu a medida do fluxo sanguíneo miocárdico. Uma perfusão anormal a cada estágio foi definida como um valor de $A \times \beta$ menor que 2 desvios padrão do observado no leito normal.

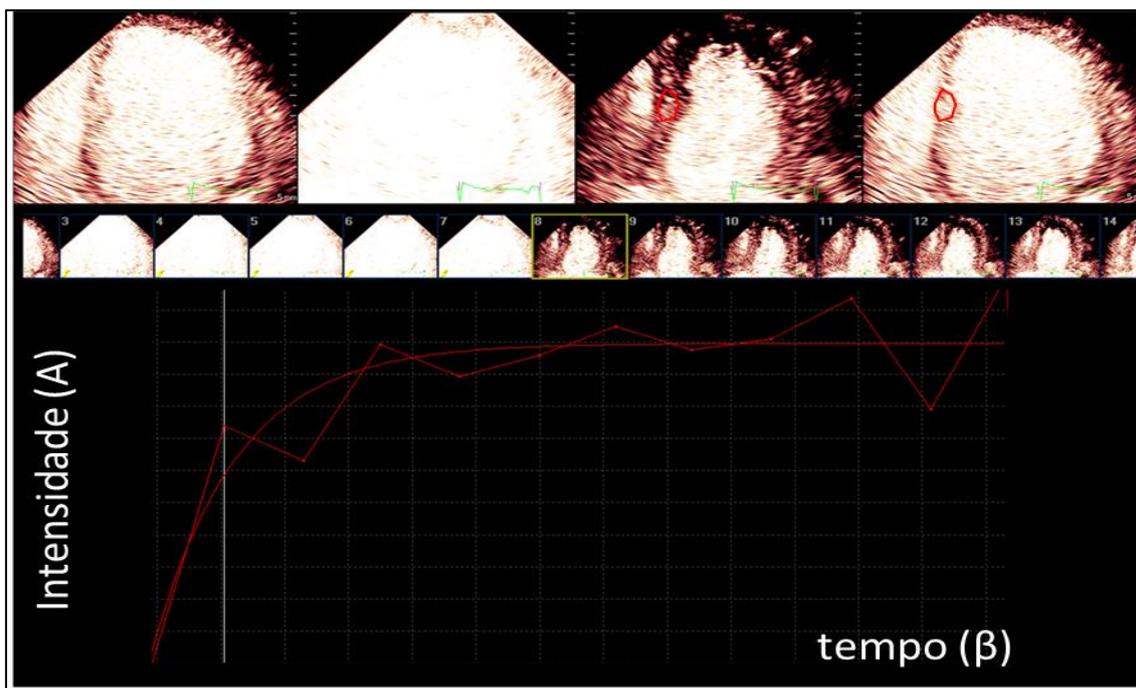


Figura 16: Representação da análise de perfusão. No painel superior estão demonstrados os momentos da avaliação perfusional: o miocárdio basal contrastado com microbolhas, a aplicação do *flash* com alta energia ultrassonográfica, o miocárdio pouco contrastado (devido à destruição das microbolhas pelo *flash*) e, finalmente, a reperfusão. No painel inferior observamos uma curva exponencial gerada a partir da intensidade de sinal (A , em dB) em relação ao tempo (β , em segundos), representativa do fluxo perfusional.

A taxa de preenchimento do miocárdio com o contraste (β), que reflete a velocidade média de fluxo miocárdico, a intensidade acústica de platô no miocárdio (A_M) e a intensidade acústica de platô nas regiões adjacentes da cavidade ventricular esquerda (A_{VE}), foram determinadas pelo *software*. A intensidade acústica normalizada (A_{nor}), que reflete o volume sanguíneo relativo no miocárdio, foi obtida pela divisão da intensidade acústica de platô no miocárdio pela intensidade acústica de platô no ventrículo esquerdo (figura 17).

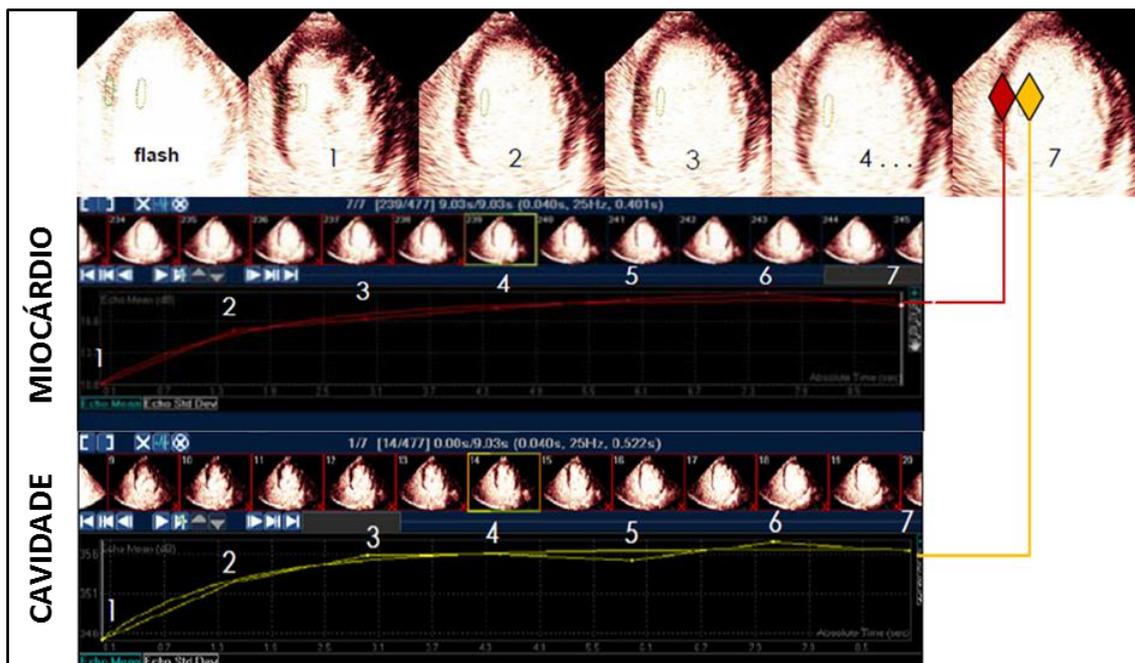


Figura 17: Quantificação da perfusão miocárdica. No painel superior, seqüência das imagens selecionadas com o primeiro quadro após o *flash* e o último correspondendo ao 7º batimento cardíaco (losango vermelho: RI posicionada no miocárdio, losango amarelo: RI posicionada na cavidade ventricular esquerda). Abaixo, temos as curvas exponenciais integrando a intensidade acústica em função do tempo em cada quadro, no miocárdio (vermelho) e cavidade (amarelo), respectivamente.

Fórmulas e equações

Fluxo sanguíneo
miocárdico

$$A_{\text{nor}} \times \beta$$

Volume sanguíneo
normalizado (A_n)

$$A_{\text{nor}} = (A + C_{\text{miocárdico}}) / (A + C_{\text{cavidade}})$$

Fluxo sanguíneo
miocárdico normalizado

$$\text{Fluxo} = \frac{[(A + C_{\text{miocárdico}}) / (A + C_{\text{cavidade}})] \times \beta_{\text{mio}}}{1,05}$$

Reserva de fluxo
miocárdico

$$\text{RFM} = (A_{\text{nor}} \times \beta)_{\text{pico}} / (A_{\text{nor}} \times \beta)_{\text{basal}}$$

Figura 18: Descritivo das fórmulas e equações básicas utilizada na análise da perfusão miocárdica.

A = intensidade acústica no platô (em dB); β = taxa de preenchimento (em segundos); C = intensidade acústica basal, no primeiro quadro após o *flash* (em dB); RFM = reserva de fluxo miocárdico

Multiplicando-se o volume sanguíneo miocárdico normalizado (A_{nor}) pela taxa de reenchimento (β) obteve-se o valor " $A_{nor} \times \beta$ ", que é proporcional ao fluxo sanguíneo miocárdico. A reserva de fluxo miocárdico foi calculada dividindo o fluxo sanguíneo miocárdico ($A_{nor} \times \beta$) obtido durante a infusão de dipiridamol pelo fluxo sanguíneo ($A_{nor} \times \beta$) obtido no estado basal (figura 18).

Além da reserva de fluxo miocárdico, foi determinada também a reserva de velocidade de fluxo miocárdico, calculada como a relação entre o valor de β obtido durante a infusão de dipiridamol e o valor de β obtido no estado basal (reserva β) e a reserva A_{nor} .

Os mesmos pacientes foram reavaliados 6 meses após concluídas a terapia com ondas de choque e submetidos a nova ecocardiografia de perfusão miocárdica, com quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico, da reserva de fluxo miocárdico e das suas variáveis. A relação entre os valores encontrados após o término do tratamento e os valores basais representam variações objetivas da perfusão miocárdica nos territórios estudados.

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 $99mTc$ 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 15 pacientes incluídos foi estratificado em 17 segmentos conforme as recomendações atuais das respectivas sociedades de ecocardiografia, medicina nuclear e tomografia computadorizada.⁶⁵⁻⁶⁸

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.⁶⁸

Análise estatística

O tamanho da amostra foi definido após a estimativa do “n”, com nível de confiança de 95%, em 15 indivíduos (30 segmentos isquêmicos em um total de 255 segmentos miocárdicos) e considerada aceitável 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 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 de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Na análise das variáveis qualitativas foram utilizados o teste exato de Fisher e o teste do resíduo padronizado ajustado. As variáveis categóricas

foram adicionalmente analisadas por agrupamentos com a aplicação do teste não-paramétrico de McNemar.

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

A reserva de fluxo miocárdica foi considerada normal quando o valor era $> 2,0$ e diminuída quando o valor era $\leq 2,0$.⁶⁹

Foi considerado significativo, com IC 95%, valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Caracterização clínica da população do estudo

As características clínicas dos 15 pacientes estudados estão relacionadas na tabela 3. A média etária da amostra foi de 61,5 (\pm 12,8) anos, com predomínio de pacientes do sexo masculino (67%). Foi observada uma alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, considerando que 14 (93%) dos pacientes apresentavam 3 ou mais fatores de risco. A presença de dislipidemia foi detectada em 93% dos pacientes, hipertensão em 93%, diabetes em 53% e sedentarismo em 73% do grupo estudado.

Tabela 3: Caracterização clínica e angiográfica dos pacientes estudados

Características clínicas	(N = 15)
Idade (anos)	61,5 (\pm 12,8)
Sexo	
Masculino	10 (67%)
Feminino	5 (33%)
IMC (Kg/m ²)	27,0 (\pm 3,53)
Área de superfície corporal (m ²)	1,89 (\pm 0,16)
Fatores de risco cardiovascular	
Tabagismo	6 (40%)
Dislipidemia	14 (93%)
Obesidade	3 (20%)
Hipertensão	14 (93%)
Diabetes melitus	8 (53%)
História familiar de DAC precoce	8 (53%)
Sedentarismo	11 (73%)
Doença vascular periférica	2 (13%)
Número de territórios coronarianos acometidos	
Uniarterial	1 (7%)
Biarterial	3 (20%)
Triarterial	11 (73%)
Infarto agudo do miocárdio prévio	10 (67%)
Revascularização	
Cirúrgica	8 (53%)
Percutânea	9 (60%)
Cirúrgica + percutânea	7 (47%)

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

O registro de doença multiarterial evidenciada por angiografia coronariana foi observada em 93% dos pacientes, sendo que 11 (73%) apresentaram coronariopatia triarterial e 3 (20%) biarterial. O histórico de IAM foi registrado em 10 (67%) dos casos.

Em relação ao tratamento de revascularização miocárdica, 8 (53%) haviam sido submetidos a procedimentos cirúrgicos com implante de enxertos vasculares e 9 (60%) a angioplastias percutâneas em algum momento da evolução da coronariopatia. Destes pacientes, 7 (47%) possuíam relato de revascularização combinada (enxertos cirúrgicos e angioplastias).

Os pacientes do estudo estavam em tratamento clínico medicamentoso otimizado, como pode ser observado na tabela 4. 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 13 (87%), 11 (73%) e 7 (47%) dos pacientes.

Após a terapia com ondas de choque e os 6 meses de acompanhamento, houve redução do consumo de nitrato diário (de 87% para 60%) e 1 paciente iniciou com anticoagulação oral devido a presença de fibrilação atrial paroxística.

Após a terapia com ondas de choque e os 6 meses de acompanhamento, houve redução do consumo de nitrato diário (de 87% para 60%) e 1 paciente iniciou com anticoagulação oral devido a presença de fibrilação atrial paroxística.

Tabela 4: Tratamento medicamentoso da doença arterial coronariana: comparativo do tratamento habitual (pré-terapia) e 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque

Medicamento	(N = 15)	
	Pré-terapia	Pós-terapia
Ácido acetilsalicílico	13 (87%)	13 (87%)
Clopidogrel	7 (47%)	7 (40%)
IECA	9 (60%)	9 (60%)
BRA	2 (13%)	2 (13%)
Betabloqueador	15 (100%)	15 (100%)
Antagonista dos canais de cálcio	7 (47%)	7 (47%)
Nitrato	13 (87%)	9 (60%)
Trimetazidina	11 (73%)	10 (67%)
Ivabradina	3 (13%)	3 (13%)
Estatina	15 (100%)	15 (100%)
Antagonista da aldosterona	1 (7%)	1 (7%)
Anticoagulantes orais	1 (7%)	2 (14%)
Outros	15 (100%)	15 (100%)

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

Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis clínicas:

CCS e NYHA

Utilizando como referência a classificação da angina com base na funcionalidade (CCS) antes da terapia com ondas de choque, 2 (10%) pacientes apresentavam angina classe II, 15 (75%) angina classe III e 3 (15%) angina classe IV. Após 6 meses da conclusão da terapia com ondas de choque, houve uma melhora significativa da manifestação dos sintomas anginosos, com 4 (27%) pacientes manifestando angina classe I, 8 (53%) dos pacientes com classe II, 3 (20%) com angina classe III (análise de classes por agrupamentos utilizando teste não-paramétrico de McNemar; $p < 0,05$) (tabela 5).

Tabela 5: Análise dos parâmetros clínicos (classe funcional de angina – CCS e classe funcional de insuficiência cardíaca – NYHA) obtidos antes e após a terapia com ondas de choque.

Variáveis	(N = 15)		
	Pré-terapia	Pós-terapia	p
Classe funcional de angina (CCS)			
Classe I	-	4 (27%)	
Classe II	1 (7%)	8 (53%)	< 0,05 *
Classe III	10 (67%)	3 (20%)	
Classe IV	4 (27%)	0 (0%)	
CCS Média	3,20 (\pm 0,56)	1,93 (\pm 0,70)	= 0,0001
Classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA)			
Classe I	-	2 (13%)	
Classe II	4 (27%)	7 (47%)	< 0,05 *
Classe III	10 (67%)	5 (33%)	
Classe IV	1 (7%)	1 (7%)	
NYHA média	2,80 (\pm 0,56)	2,33 (\pm 0,81)	= 0,048

CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association. Dados expressos como média \pm desvio padrão ou frequência (porcentagem)

*Análise de classes por agrupamentos, utilizando teste não-paramétrico de McNemar. Considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$

Ao analisar a classe funcional de angina (CCS) na forma de médias, houve melhora significativa das médias em 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (de $3,20 \pm 0,56$ para $1,93 \pm 0,70$; $p = 0,0001$), conforme demonstrado na figura 19.

Recorrendo à classificação funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) foi documentada dispnéia aos esforços extra-habituais (classe II) em 4 (27%) dos pacientes, dispnéia aos esforços habituais (classe III) em 10 (67%) e dispnéia em repouso (classe IV) em 1 (7%) paciente. Após 6 meses da conclusão da terapia com ondas de choque, houve uma melhora significativa da manifestação dos sintomas de insuficiência cardíaca, com 2 (13%) pacientes manifestando sintomas classe I, 7 (47%) dos pacientes com classe II,

5 (33%) classe III e 1 (7%) classe IV (análise de classes por agrupamentos utilizando teste não-paramétrico de McNemar; $p < 0,05$) (tabela 5).

Ao analisar a classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA) na forma de médias, houve melhora significativa das médias em 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (de $2,8 \pm 0,56$ para $2,33 \pm 0,81$; $p = 0,048$) (figura 19).

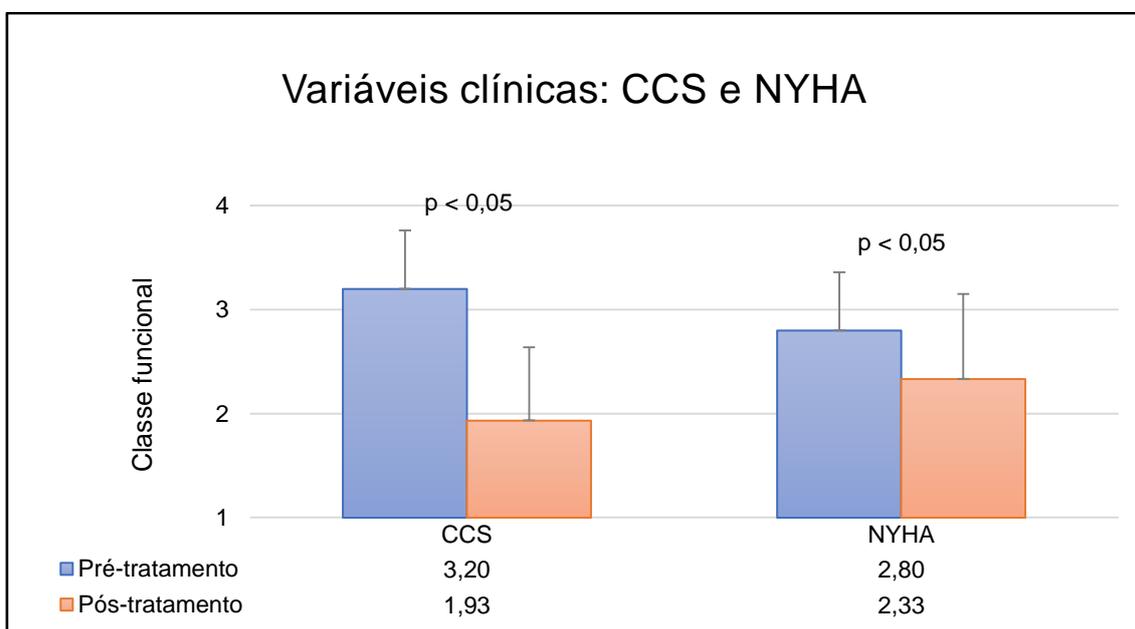


Figura 19: Classificação funcional da angina conforme o escore da CCS (*Canadian Cardiovascular Society*) e da insuficiência cardíaca conforme o escore da NYHA (*New York Heart Association*) antes e após a terapia com ondas de choque. Comparação entre as médias antes do tratamento (colunas em azul) e as médias obtidas em 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (colunas em vermelho). Eixo Y: classe funcional.

Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis clínicas:

SAQ

Avaliados os sintomas anginosos após 6 meses de conclusão da terapia com ondas de choque, foi observada a melhora da classe funcional de angina (CCS) em 13 (87%) dos pacientes estudados. Em avaliação subjetiva utilizando

o questionário SAQ, ao serem questionados sobre a frequência dos sintomas anginosos, 9 dos 15 indivíduos (60%) apresentaram alguma redução na frequência dos sintomas anginosos.

A melhora dos sintomas anginosos foi acompanhada da redução do consumo de nitroglicerina sublingual em 10 pacientes (67%). O consumo médio de nitroglicerina de “3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias” foi reduzido para “1 a 2 vezes por semana”, sendo que 9 pacientes (60%) relataram não usar nitroglicerina sublingual nas últimas 4 semanas.

Os resultados observados no questionário, discriminados em cinco categorias (sendo cada uma delas pontuada entre 0 e 100), estão representados na tabela 6.

Tabela 6: Análise dos resultados obtidos pelo *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) antes e após a terapia com ondas de choque

Categorias	(N = 15)		
	Pré-terapia	Pós-terapia	p
Limitação física	36,51 (\pm 17,4)	65,15 (\pm 18,6)	= 0,001
Estabilidade da angina	36,67 (\pm 22,9)	66,67 (\pm 22,5)	= 0,001
Frequência da angina	45,33 (\pm 21,3)	81,33 (\pm 26,2)	= 0,002
Satisfação com o tratamento	60,00 (\pm 19,5)	77,08 (\pm 11,7)	= 0,011
Qualidade de vida	35,55 (\pm 25,09)	65,55 (\pm 23,1)	= 0,003
Escore global	42,33 (\pm 13,0)	71,16 (\pm 14,3)	= 0,001

Dados expressos como média \pm desvio padrão

Na primeira categoria do questionário, a qual avalia a presença de limitações físicas, houve uma melhora significativa da pontuação média após a terapia com ondas de choque, sugerindo melhora funcional (28 pontos, com aumento da pontuação média de $36,51 \pm 17,4$ para $65,15 \pm 18,6$; $p = 0,001$).

Na avaliação da estabilidade da angina e frequência dos sintomas, houve um incremento significativo na pontuação (respectivamente de $36,67 \pm 22,9$ para $66,67 \pm 22,5$; $p = 0,001$ e de $45,33 \pm 21,3$ para $81,33 \pm 26,2$; $p = 0,002$). A análise das categorias as quais avaliam a satisfação com o tratamento e percepção da doença sugerem um impacto positivo do tratamento na qualidade de vida dos pacientes, com um aumento da pontuação respectivamente de $60,00 \pm 19,5$ para $77,08 \pm 11,7$; $p = 0,011$ e de $35,55 \pm 25,09$ para $65,55 \pm 23,1$; $p = 0,003$.

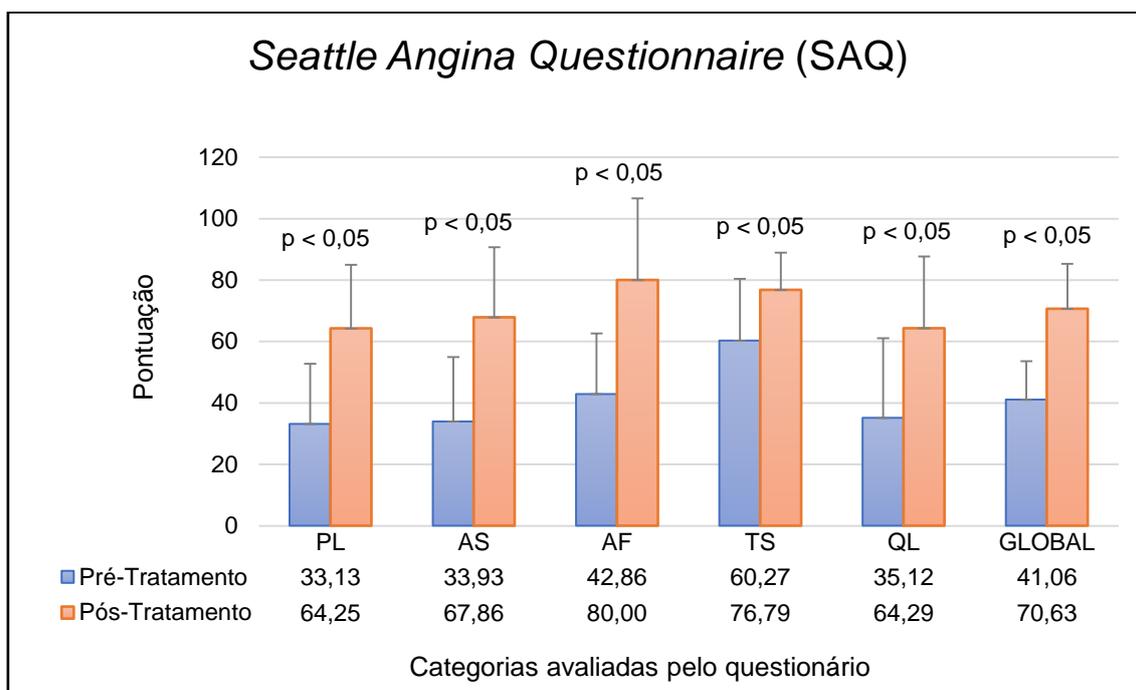


Figura 20. Resultados do *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) antes e após a terapia com ondas de choque. Comparação entre as médias do escore obtidas em cada um dos 5 subgrupos do questionário: limitações físicas (PL), estabilidade da angina (AS), frequência da angina (AF), satisfação com o tratamento (TS) e percepção da doença (QL), além da avaliação global. Cada subgrupo é pontuado de 0 a 100, sendo que as colunas em azul representam as pontuações antes do tratamento (basal) e as colunas em vermelho as pontuações obtidas em 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque. Eixo Y: pontuação obtida no questionário.

Os benefícios da terapia com ondas de choque nos diversos espectros da angina refratária são reforçados pela análise global do questionário, com o achado de uma melhora significativa do escore de $42,33 \pm 13,0$ para $71,16 \pm 14,3$; $p = 0,001$. Os resultados observados estão representados na figura 20.

Efeito da terapia com ondas de choque nas variáveis ecocardiográficas

Foram avaliadas a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, calculada no ecocardiograma bidimensional pelo método de Simpson, o diâmetro diastólico final e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, também pelo método bidimensional, antes e após 6 meses da conclusão da terapia com ondas de choque. Os resultados estão descritos na tabela 7.

Tabela 7: Análise dos parâmetros ecocardiográficos obtidos antes e após a terapia com ondas de choque

Parâmetros ecocardiográficos	(N = 15)		
	Pré-terapia	Pós-terapia	p
Fração de ejeção (%)	50,27 (\pm 13,11)	53,20 (\pm 10,58)	= 0,049
Diâmetro diastólico final (mm)	53,80 (\pm 6,61)	53,53 (\pm 7,05)	= 0,808
Volume diastólico final (mL)	134,67 (\pm 34,33)	146,13 (\pm 59,45)	= 0,291
Função diastólica			
Normal	1 (7%)		
Alteração do relaxamento	10 (67%)		
Pseudonormal	2 (13%)		NS
Restritivo	-		
Não analisável	2 (13%)		

Dados expressos como média \pm desvio padrão ou frequência (porcentagem)

* Análise utilizando do teste não-paramétrico de Wilcoxon.

Análise da reserva de fluxo miocárdico

O comportamento dos determinantes do volume de sangue miocárdico (a intensidade acústica = A_{nor} , a velocidade de fluxo miocárdio = β e o volume de fluxo miocárdico = $A_{nor} \times \beta$) foram mensurados pela EPMTR nos segmentos miocárdicos isquêmicos antes e após a terapia com ondas de choque. Os achados estão relacionados na tabela 8.

Tabela 8: Análise dos determinantes do volume de sangue miocárdico nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque

Segmentos isquêmicos tratados (N = 32)	Resultados		
	Pré-terapia	Pós-terapia	p
Em repouso (sem vasodilatação)			
Volume de fluxo ($A_{nor} \times \beta$, dB/seg)	0,76 ($\pm 0,27$)	0,76 ($\pm 0,24$)	p = 0,976
Velocidade de fluxo (β , 1/seg)	1,35 ($\pm 0,34$)	1,38 ($\pm 0,32$)	p = 0,658
Intensidade acústica (A_{nor} , dB)	0,59 ($\pm 0,17$)	0,58 ($\pm 0,14$)	p = 0,629
Sob estresse (dipiridamol)			
Volume de fluxo ($A_{nor} \times \beta$, dB/seg)	1,01 ($\pm 0,39$)	1,31 ($\pm 0,41$)	p = 0,001
Velocidade de fluxo (β , 1/seg)	1,80 ($\pm 0,59$)	2,07 ($\pm 0,84$)	p = 0,056
Intensidade acústica (A_{nor} , dB)	0,58 ($\pm 0,13$)	0,69 ($\pm 0,13$)	p = 0,001

Dados expressos como média \pm desvio padrão

A análise do comportamento das reservas miocárdicas nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque evidenciou uma melhora significativa da reserva de fluxo miocárdica ($A_{nor} \times \beta$) média após 6 meses da conclusão do tratamento (de $1,33 \pm 0,22$ para $1,74 \pm 0,29$, com $p = 0,001$). Os valores da reserva de fluxo miocárdico de cada um dos segmentos analisados, antes e após o tratamento, estão representados na figura 21.

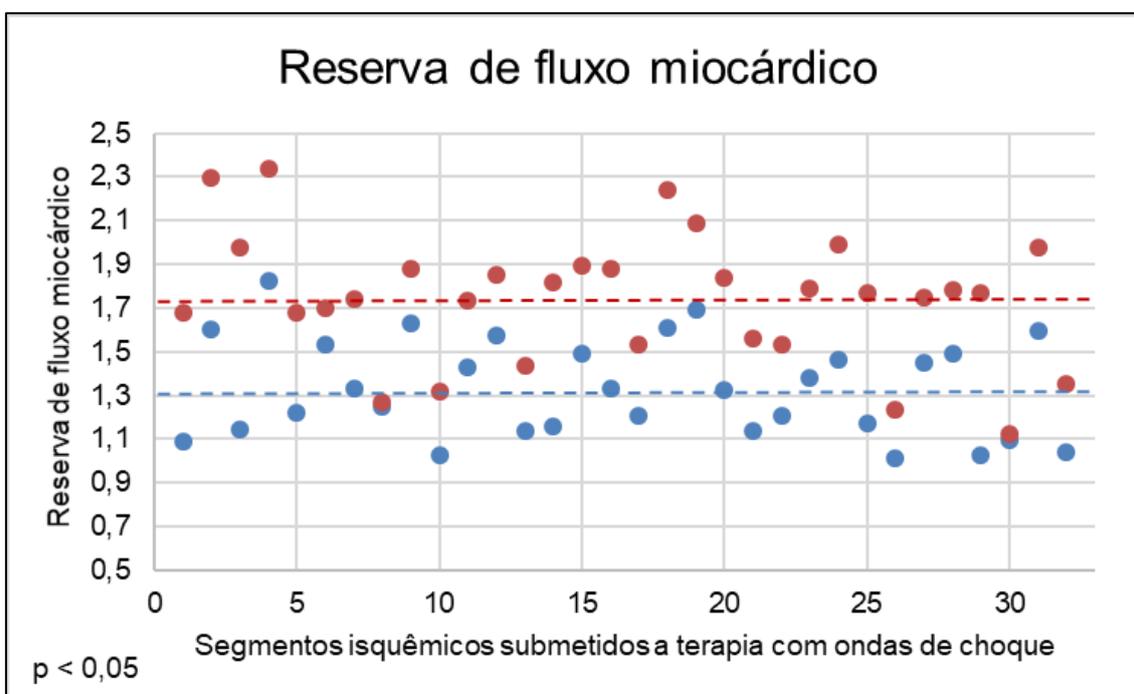


Figura 21. Reserva de fluxo miocárdico nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque. Comparação entre a reserva de fluxo miocárdica antes do tratamento (basal, em azul) e a reserva de fluxo miocárdico 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho) nos 32 segmentos analisados - dispersão. Eixo X: pacientes; Eixo Y: magnitude da reserva de fluxo miocárdico; as linhas pontilhadas representam as médias das reservas de fluxo antes do tratamento (basal, em azul) e 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho).

Após a terapia, reserva de intensidade acústica normatizada (Reserva A_{nor}) apresentou um incremento de $1,02 \pm 0,21$ para $1,24 \pm 0,33$ ($p = 0,004$) e a reserva de velocidade de fluxo miocárdio (Reserva β) de $1,33 \pm 0,24$ para $1,47 \pm 0,35$ ($p = 0,055$). A análise comparativa das reservas miocárdicas médias está representada na figura 22.

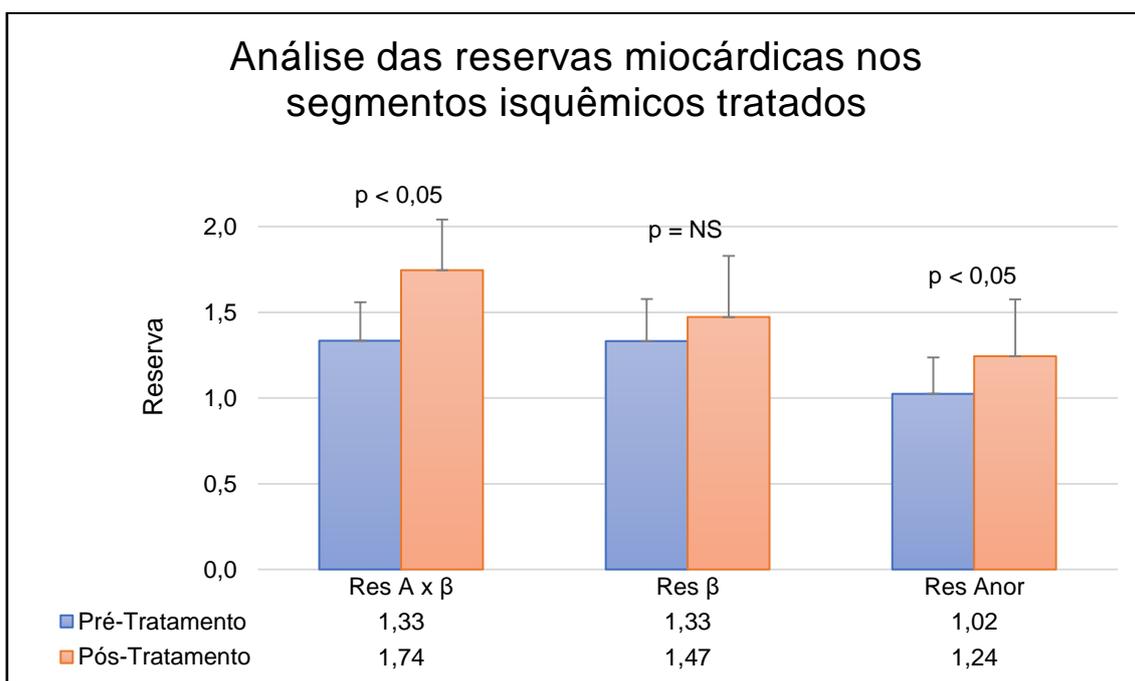


Figura 22. Reserva de fluxo miocárdico ($A_{nor} \times \beta$), Reserva β (velocidade de fluxo miocárdico) e Reserva A_{nor} (intensidade acústica) nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque. Comparação entre a reserva de fluxo miocárdico, reserva β e reserva A_{nor} antes do tratamento (basal, em azul) e 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho). Eixo X: basal e 6 meses após o tratamento; Eixo Y: magnitude da reserva de fluxo miocárdico.

Pela cintilografia a análise do SSS médio dos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque evidenciou uma redução significativa da isquemia de $2,10 \pm 0,87$ para $1,68 \pm 1,19$; $p = 0,024$. Estes achados são concordantes com a melhora da reserva de fluxo miocárdica ($A_{\text{nor}} \times \beta$) documentados pela EPMTR ($p = 0,001$) e estão representados na figura 23.

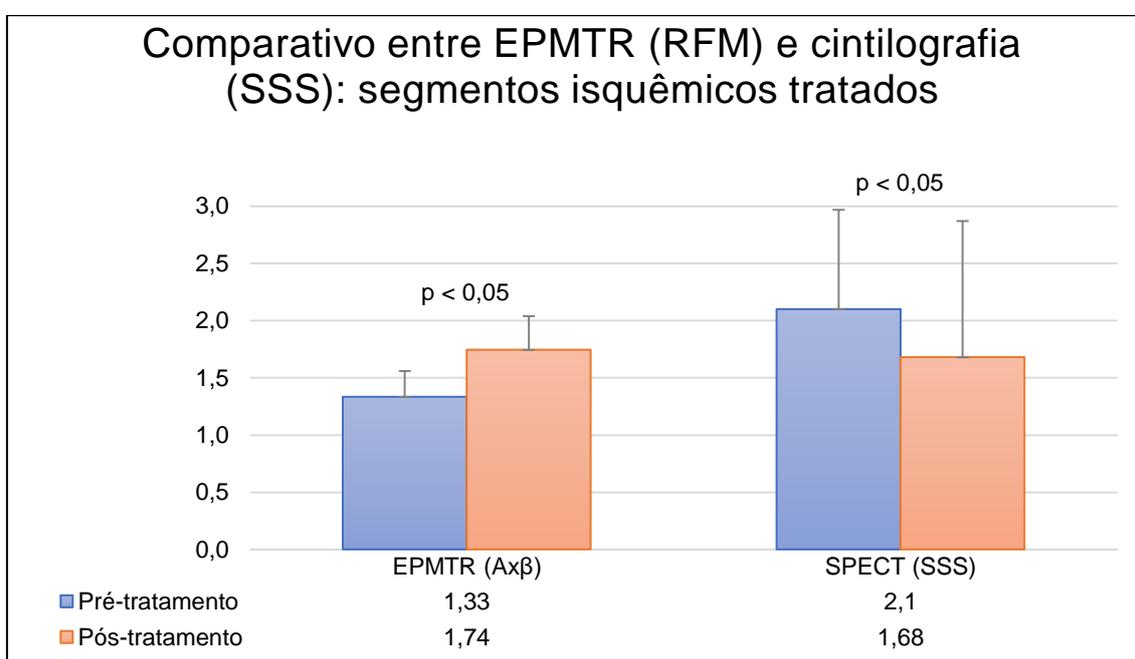


Figura 23. Reservas de fluxo miocárdico ($A_{\text{nor}} \times \beta$) obtidas pela técnica de EPMTR e *Summed Stress Score* obtidos com a técnica de cintilografia miocárdica (SPECT) nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque. Comparação entre a reserva de fluxo miocárdico e o SSS escore antes do tratamento (basal, em azul) e 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho)

A análise de perfusão miocárdica dos segmentos isquêmicos não submetidos a terapia com ondas de choque evidenciou uma reserva de fluxo miocárdica ($A_{nor} \times \beta$) média anormal (reduzida, estimada em $1,51 \pm 0,29$), sem alterações significativas após os 6 meses de seguimento ($p = 0,475$), como demonstrado na figura 24. O mesmo foi observado nas reservas β e A_{nor} (respectivamente de $1,41 \pm 0,38$ para $1,48 \pm 0,31$; $p = 0,267$ e de $1,13 \pm 0,31$ para $1,07 \pm 0,20$; $p = 0,354$).

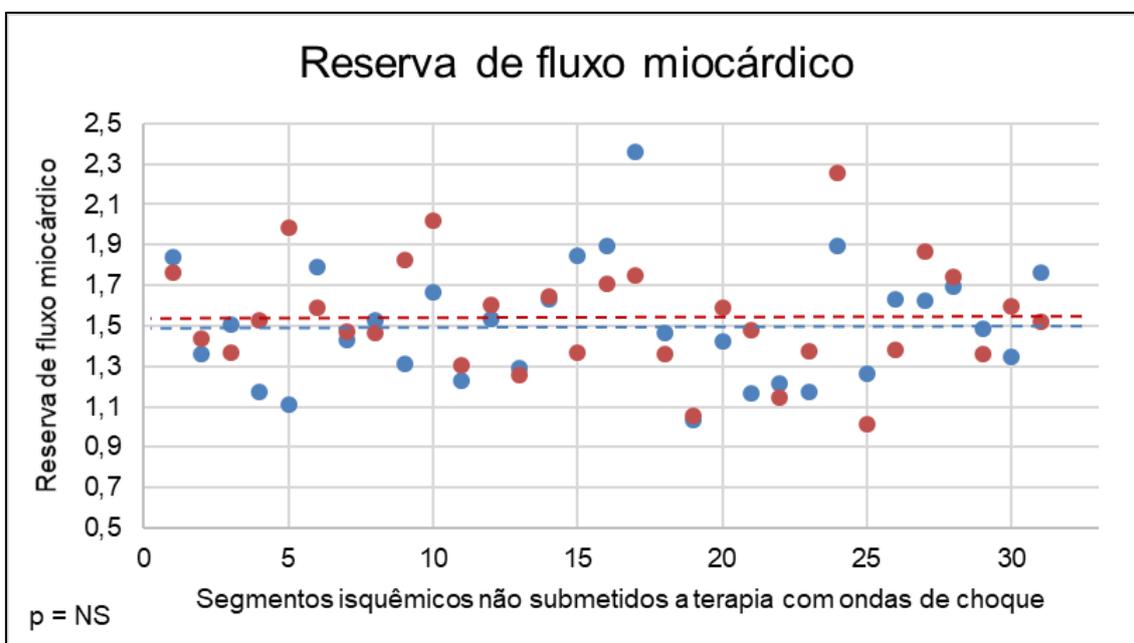


Figura 24. Reserva de fluxo miocárdico nos segmentos isquêmicos e não submetidos a terapia com ondas de choque. Comparação entre a reserva de fluxo miocárdico antes do tratamento (basal, em azul) e a reserva de fluxo miocárdica 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho) nos 31 segmentos analisados - dispersão. Eixo X: pacientes; Eixo Y: magnitude da reserva de fluxo miocárdico; as linhas pontilhadas representam as médias das reservas de fluxo antes do tratamento (basal, em azul) e 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho).

Os segmentos não isquêmicos (e não tratados) foram estudados antes da terapia com ondas de choque, sendo observada uma reserva de fluxo miocárdico média de $2,16 \pm 0,49$. Após 6 meses de acompanhamento, não foram registradas alterações significativas da reserva de fluxo miocárdico (de $2,16 \pm 0,49$ para $2,15 \pm 0,52$; $p = 0,912$), como demonstrado na figura 25.

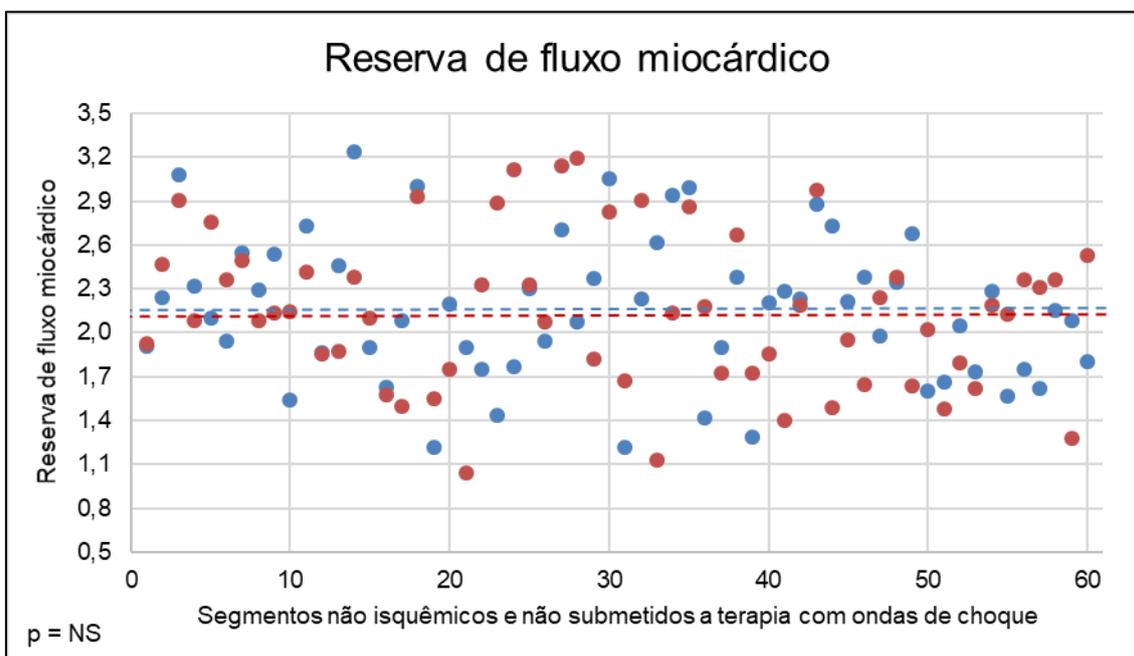


Figura 25. Reserva de fluxo miocárdico nos segmentos não isquêmicos e não submetidos a terapia com ondas de choque. Comparação entre a reserva de fluxo miocárdico antes do tratamento (basal, em azul) e a reserva de fluxo miocárdico 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho) nos 60 segmentos analisados - dispersão. Eixo X: pacientes; Eixo Y: magnitude da reserva de fluxo miocárdico; as linhas pontilhadas representam as médias das reservas de fluxo antes do tratamento (basal, em azul) e 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho).

Da mesma maneira, as reservas β e A_{nor} não apresentaram variações significativas (respectivamente de $1,90 \pm 0,36$ para $1,94 \pm 0,32$; $p = 0,457$ e de $1,15 \pm 0,25$ para $1,12 \pm 0,25$; $p = 0,361$) nos segmentos não isquêmicos.

Ao realizarmos uma análise global da perfusão miocárdica, a EPMTR foi capaz de identificar melhora significativa da reserva de fluxo miocárdico (de $1,78 \pm 0,54$ para $1,89 \pm 0,49$; $p = 0,017$) e da reserva β (de $1,63 \pm 0,43$ para $1,70 \pm 0,40$; $p = 0,039$), mas não da reserva A_{nor} (de $1,12 \pm 0,26$ para $1,14 \pm 0,27$; $p = 0,510$) (figura 26).

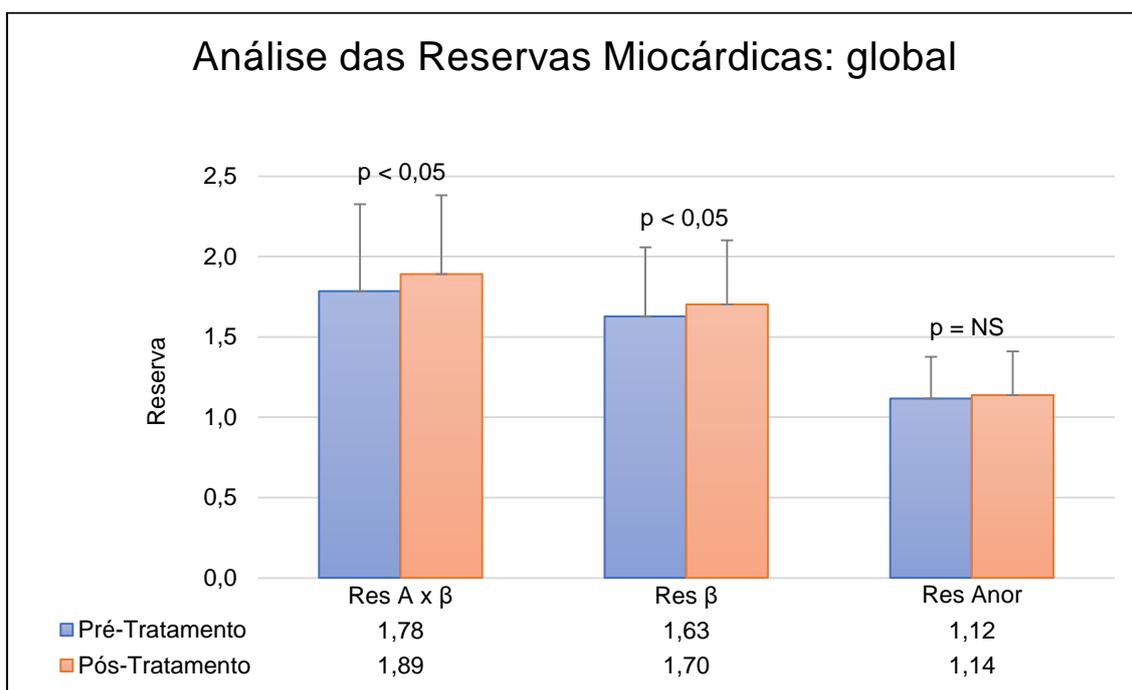


Figura 26. Reserva de fluxo miocárdico, Reserva β (velocidade de fluxo miocárdico) e Reserva A_{nor} (intensidade acústica) em todos os segmentos – análise global. Comparação entre a reserva de fluxo miocárdico, reserva β e reserva A_{nor} antes do tratamento (basal, em azul) e 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho) em todos os segmentos analisáveis, independente da terapia ou da presença de isquemia (representativa da análise global do miocárdio).

Comparativo entre o comportamento da reserva de fluxo miocárdico, em cada um dos grupos estudados, antes e após a terapia com ondas de choque é apresentada na figura 27.

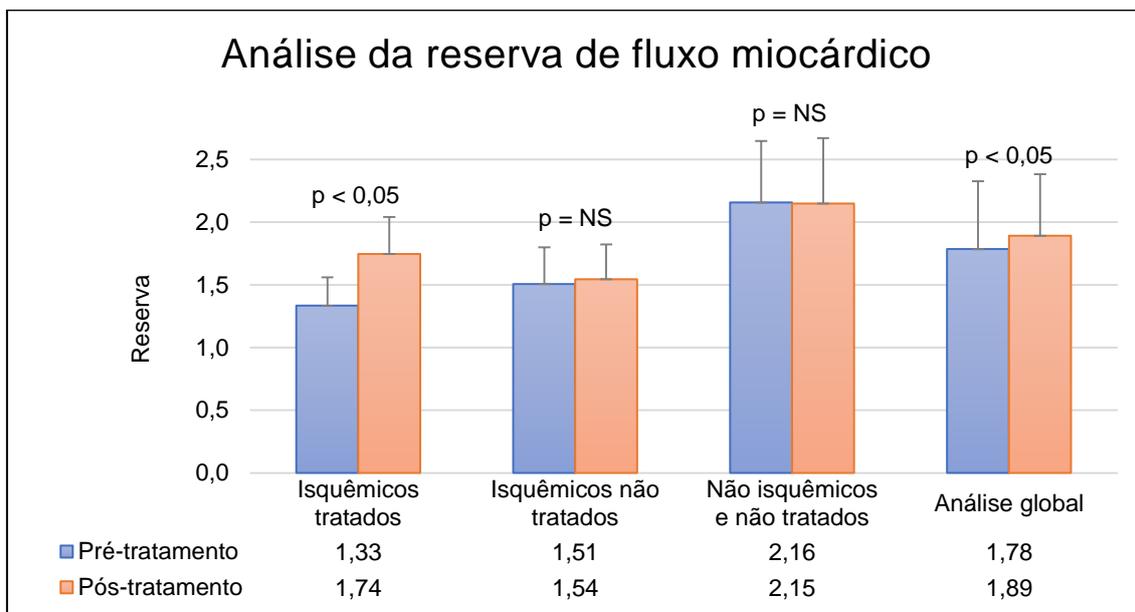


Figura 27. Comparativo entre as variações da reserva de fluxo miocárdico nos três grupos e a reserva de fluxo miocárdica global: segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque, segmentos isquêmicos e não submetidos a terapia com ondas de choque, segmentos não isquêmicos e análise global. Comparação entre a reserva de fluxo miocárdico antes do tratamento (basal, em azul) e a reserva de fluxo miocárdico 6 meses após a conclusão da terapia com ondas de choque (em vermelho). Eixo X: basal e 6 meses após o tratamento; Eixo Y: magnitude da reserva de fluxo miocárdico.

A figura 28 ilustra exemplo de paciente do sexo masculino, 66 anos, coronariopata triarterial com angina refratária (CCS classe funcional III) e isquemia miocárdica documentada nas paredes inferior (segmentos basal e médio), anterior (segmentos médio e apical) e septal inferior (segmentos médio e apical). Submetido à terapia com ondas de choque na parede inferior, conforme protocolo. A EPMTR demonstrou aumento na reserva de fluxo miocárdico nos segmentos tratados de 1,47 para 1,77 (reserva de fluxo

miocárdico global de 1,59 para 1,61) e a cintilografia de perfusão miocárdica demonstrou redução do SSS nos segmentos tratados de 4 para 2 (SSS global de 14 para 10). O incremento na perfusão miocárdica veio acompanhado de alívio sintomático (redução na classe de angina de III para II), melhora da qualidade de vida (incremento no escore do SAQ de 45,7 para 71,6 pontos) e redução do consumo de nitrato de ação rápida.

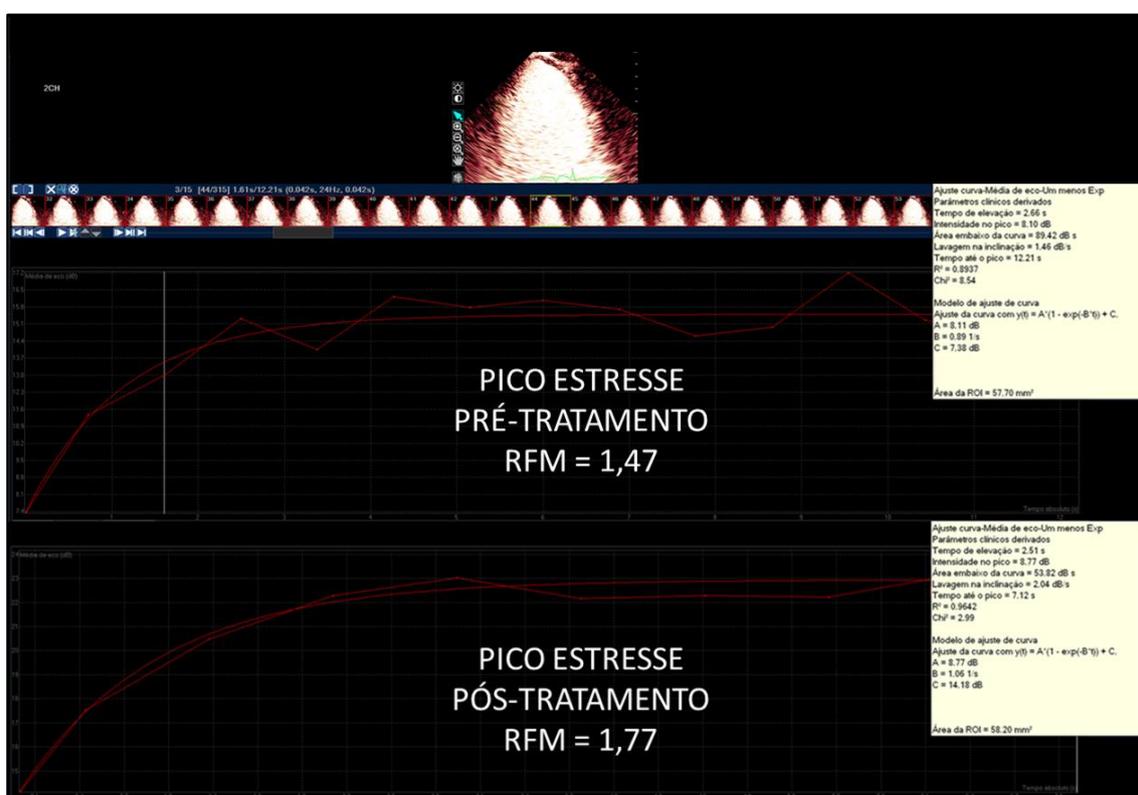


Figura 28: Imagens de quantificação da perfusão miocárdica em paciente com angina refratária, representando curvas de intensidade acústica miocárdica obtidas em função do tempo, com o platô de intensidade acústica (A) refletindo o volume sanguíneo miocárdico e β representando a velocidade de enchimento do miocárdio pelas microbolhas. A primeira curva representa a perfusão miocárdica no segmento médio da parede inferior, no pico do estresse e antes da terapia com ondas de choque, sendo calculada $RFM_{média}$ na parede inferior de 1,47. A segunda curva representa a perfusão miocárdica no segmento médio da parede inferior, no pico do estresse e após 6 meses da terapia com ondas de choque, sendo calculada $RFM_{média}$ na parede inferior de 1,77 (representativa de aumento de 20% na RFM).

Eventos adversos

Eventos adversos foram registrados em 3 (20%) dos pacientes em tratamento, sendo eles um episódio de fibrilação atrial aguda (nos intervalos entre as terapias) e duas queixas de dor torácica atípica (não anginosas, sem alterações eletrocardiográficas novas e com marcadores negativos).

Durante o período de acompanhamento, dois pacientes procuraram o pronto atendimento devido a dor torácica, sem confirmação de evento isquêmico instável e sem necessidade de internação hospitalar.

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

DISCUSSÃO

A angina refratária ocorre classicamente em pacientes com DAC avançada, frequentemente difusa e que não pode ser completamente revascularizada por intervenção coronariana percutânea e/ou revascularização miocárdica cirúrgica. Os sintomas são persistentes e limitantes apesar da intervenção farmacológica maximizada, com grande impacto na qualidade de vida. Neste contexto, a terapia cardíaca extracorpórea com ondas de choque se apresenta como uma nova opção não invasiva no controle sintomático e redução da isquemia miocárdica nos pacientes com DAC sintomática.

A isquemia miocárdica pode ser documentada por diversos métodos de imagem, entre eles a cintilografia miocárdica, a tomografia por emissão de positrões (PET), a ressonância magnética cardíaca (CMR) e a ecocardiografia sob estresse. Este estudo avaliou, pela primeira vez na literatura, o efeito da terapia cardíaca com ondas de choque na perfusão miocárdica obtida pela técnica da EPMTR, como forma de avaliar indução ao crescimento vascular, em pacientes com angina refratária.

Nossos resultados demonstraram que a terapia com ondas de choque é eficaz no controle dos sintomas anginosos, reduzindo a graduação de angina no escore da CCS, aumentando a pontuação no escore do SAQ e reduzindo a necessidade de consumo de nitrato de ação rápida. Da mesma maneira, a terapia resultou em melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca (melhora na classificação funcional de acordo com a NYHA) acompanhada de um modesto incremento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

A análise da perfusão miocárdica pela EPMTR apresentou melhora na reserva de fluxo miocárdico nos segmentos isquêmicos submetidos ao tratamento, benefício que foi mantido na análise global. Vale ressaltar que a

melhora da perfusão miocárdica quantificada pela EPMTR foi concordante com melhora registrada pela cintilografia miocárdica, com redução significativa do escore cintilográfico (SSS) nos segmentos isquêmicos submetidos a terapia com ondas de choque. Não foram registrados eventos cardiovasculares maiores durante o período de acompanhamento.

Assim, o presente estudo contribui para o tratamento da DAC, reforçando a segurança e eficácia da aplicação de ondas de choque em pacientes com angina refratária e demonstrando, por uma nova técnica, significativa melhora na reserva de fluxo miocárdico que pode ser atribuída a mecanismo angiogênicos.

Angiogênese, perfusão miocárdica e mecânica ventricular

Embora a terapia com ondas de choque seja amplamente utilizada devido às suas propriedades angiogênicas, os mecanismos envolvidos permanecem incertos. Muitos estudos demonstraram a eficácia do tratamento com ondas de choque em reduzir a doença isquêmica em modelos animais^{24,70,71} e em humanos,^{56,72} sendo o mecanismo de angiogênese multifatorial e habitualmente atribuído à ativação pela fosforilação de Akt e eNOS em células endoteliais.⁷³

Em um estudo experimental, Huang e colaboradores foram capazes de demonstrar que a ativação e reciclagem de VEGFR2 foram aumentadas pelo tratamento com ondas de choque em células endoteliais, sendo este aumento associado a angiogênese aumentada e prolongada.⁷⁴ Em outro estudo, Hatanaka e colaboradores sugerem que a ativação de mecanosensores em

membranas celulares, como caveolin-1 e β 1-integrina, e a subsequente fosforilação de Erk e Akt podem desempenhar papéis fundamentais na angiogênese induzida pela terapia com ondas de choque.⁷⁵

Existem limitações técnicas para a documentação da angiogênese *in vivo* de maneira objetiva, sendo esta inferida a partir da perfusão miocárdica (uma medida indireta). A perfusão miocárdica é determinada por um mecanismo complexo que envolve a artéria epicárdica e a microcirculação. No caso específico da coronariopatia crônica, o fluxo coronário hiperêmico máximo começa a diminuir quando a estenose da artéria epicárdica excede 50% da sua luz.⁷⁶ Apesar de atribuímos ao vaso epicárdico o papel de responsável pela regulação do fluxo coronariano, o território microvascular e a resistência capilar têm papel determinante na perfusão coronariana e miocárdica.⁷⁷ Na presença de doença epicárdica estabelecida e não tratada, variações na reserva de fluxo miocárdico após o tratamento com ondas de choque podem ser atribuídas a melhora da microcirculação por meio de efeitos vasodilatadores ou do desenvolvimento de vasos colaterais (angiogênese).

Com o intuito de firmar a relação entre a melhora sintomática e a melhora perfusional (representativa da angiogênese) nos pacientes submetidos à terapia cardíaca com ondas de choque, Yang e colaboradores⁷⁸ realizaram estudo randomizado e duplo cego envolvendo 25 pacientes, sendo 14 alocados para terapia e 11 submetidos a tratamento placebo. Após a terapia com ondas de choque, houve relato de melhora significativa de todos os parâmetros clínicos, incluindo NYHA, CCS e uso de nitroglicerina acompanhada de redução na isquemia miocárdica global, avaliada pelo SPECT. Não houve alterações significativas no grupo placebo ($p < 0,05$).

Em revisão sistemática de 39 estudos sobre o efeito antianginoso da terapia com ondas de choque, totalizando 1.006 pacientes submetidos à terapia, Burneikaitė e colaboradores⁷⁹ concluíram que a maioria dos estudos sugerem uma melhora da perfusão miocárdica nos pacientes submetidos ao tratamento. Os efeitos da terapia com ondas de choque sobre a perfusão miocárdica foram analisados em 36 estudos. Destes, 32 por meio da cintilografia (SPECT) e 4 com o PET SCAN. Dos estudos de perfusão com a cintilografia, 27 sugerem melhora na perfusão miocárdica, enquanto apenas 2 dos estudos com PET sugerem melhora significativas na mesma.

A EPMTR apresenta um perfil favorável e bem estabelecido de sensibilidade e especificidade na DAC,⁸⁰⁻⁸³ propiciando avaliação simultânea da perfusão miocárdica e da contratilidade segmentar durante estresse farmacológico. O método permite acessar, mesmo que de maneira indireta, a resistência microvascular por meio da mensuração do fluxo miocárdico e do volume de sangue no músculo.³⁵

Em um elegante estudo publicado em 2016, Juefei e colaboradores⁸⁴ compararam a reserva de fluxo coronariano aferida de maneira invasiva pelo método derivado da pressão (FFR) com a EPMTR em lesões coronarianas intermediárias entre 50 e 80%. Ao estudar 67 vasos estenóticos, os achados sugerem que a EPMTR apresenta alta sensibilidade para detectar anormalidades de fluxo. Por outro lado, o achado de um FFR normal (> 0,8) apresentou uma baixa sensibilidade em prever um fluxo normal na EPMTR. Estes achados provavelmente estão relacionados a anormalidades microvasculares que representam um papel importante no mecanismo fisiopatológico da isquemia.

Nosso estudo avaliou o fluxo perfusional miocárdico mensurando a reserva de fluxo miocárdico ($A_{nor} \times \beta$) antes e após a terapia com ondas de choque em pacientes com angina refratária. Demonstramos que nos segmentos isquêmicos submetidos à terapia houve um aumento da reserva de fluxo miocárdico, ainda que sem a normalização desse parâmetro quando consideramos o limite de normalidade $\geq 2,0$. Nos segmentos isquêmicos não tratados e nos segmentos não isquêmicos, a ausência de variações significativas na perfusão reforça o efeito do tratamento.

Da mesma maneira, os resultados da análise de perfusão pela cintilografia miocárdica corroboram os achados de eficácia do método ao demonstrar uma redução da carga isquêmica nos segmentos tratados e permite a validação interna dos efeitos benéficos da terapia com ondas de choque observados pela EPMTR.

Com base nas evidências do presente estudo sugerimos que a melhora na perfusão miocárdica, registrada 6 meses após o término da terapia com ondas de choque, está relacionada à angiogênese e outras reações teciduais.

Ao analisar a mecânica ventricular esquerda pela ecocardiografia bidimensional e pela ressonância nuclear magnética, os resultados na literatura são controversos. Em sua metanálise, Burneikaitė e colaboradores observaram incrementos significativos da fração de ejeção em 7 estudos, enquanto outros 8 estudos não demonstraram benefícios da terapia. Efeitos benéficos da perfusão miocárdica foram acompanhados de incrementos da fração de ejeção em apenas 7 de 13 estudos analisados.⁷⁹ Em outra metanálise, Wang e colaboradores²⁹ constataram que a terapia com ondas de choque está associada a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (6,73; IC 95%,

4,67 a 8,80; $p < 0,0001$) e redução do diâmetro diastólico final (-3,62; IC 95%, -6,69 a -0,55; $p = 0,02$).

Em estudo recente realizado em pacientes com agina refratária, Duque⁸⁵ sugere que a terapia com ondas de choque resulta em melhora da isquemia miocárdica (avaliada pela cintilografia) e melhora dos sintomas anginosos, sem repercussões na mecânica ventricular esquerda avaliada pela técnica de *speckle tracking*. O *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo permaneceu inalterado ($-13,03 \pm 8,96$ versus $-15,88 \pm 3,43$; $p = 0,256$), assim como o *strain* longitudinal segmentar do ventrículo esquerdo.

Nossos resultados determinaram uma melhora modesta na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Os pacientes estudados, apesar de em sua maioria multiarteriais com grande carga isquêmica, apresentavam um comprometimento apenas discreto da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, fato justificável pela adaptação do fluxo miocárdico na avaliação de repouso e pequena quantidade de segmentos acinéticos e/ou fibróticos. Ao definir o tratamento baseado na presença de isquemia e tendo em conta que a maior parte dos segmentos isquêmicos tratados apresentavam uma contratilidade normal ou hipocinesia discreta, não seriam esperadas variações impactantes na disfunção ventricular. Outra consideração pertinente se refere ao método biplanar de avaliação da mecânica ventricular (método de Simpson); apesar de consagrado na literatura por ser acessível e reprodutível, apresenta coeficientes de variabilidade interobservador e intraobservador da ordem de 3-9% e 3-6%, respectivamente.⁸⁶

Controle sintomático e segurança

Considerando que a angina refatária é uma síndrome clínica, cujo fator preponderante é a dor e seus efeitos psicológicos, ao sugerir uma nova opção terapêutica devemos primeiramente questionar a sua eficácia no controle sintomático e seu impacto na qualidade de vida. Apesar da maioria dos dados da literatura serem provenientes de estudos pequenos, unicêntricos e não randomizados, a melhora sintomática com a terapia com ondas de choque é uma constante.

Em metanálise, 39 publicações que avaliavam os efeitos antianginosos da terapia com ondas de choque foram revisadas por Burneikaitė e colaboradores. Todos os estudos demonstraram melhora nos critérios subjetivos de melhora da angina e da qualidade de vida, além de uma redução no consumo de nitratos da ordem de 35% (de 75% para 40%).³⁰ De maneira semelhante, ao revisar 14 estudos focados na eficácia da terapia com ondas de choque na miocardiopatia isquêmica, Wang e colaboradores apontaram melhora dos sintomas anginosos (-0,86; IC 95%, -1,12 a -0,65; $p = 0,0001$), redução no consumo de nitroglicerina (-0,71; IC 95%, -1,08 a -0,33; $p = 0,0002$) e um aumento do escore SAQ (-5,64; IC 95%, 3,12 a 8,15; $p = 0,0001$). Além da melhora clínica da angina, também foi observada melhora nos sintomas de insuficiência cardíaca (-0,49; IC 95%, -0,62 a -0,37; $p = 0,0001$) e aumento da tolerância ao esforço avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos (68,38; IC 95%, 39,70 a 97,05; $p = 0,0001$).²⁹

Em um estudo realizado na Rússia (Moscow) publicado em 2017, Matskeplishvili e colaboradores⁸⁷ submeteram 34 pacientes com angina

refratária a terapia com ondas de choque com objetivo de avaliar os efeitos precoces (imediatos e em 30 dias) sobre os sintomas e a capacidade física. Foi observada, em 30 dias, uma melhora significativa da classe funcional de angina (CCS) e melhora da capacidade física no teste ergométrico em esteira ($6,4 \pm 0,1$ para $8,2 \pm 0,24$ e $9,5 \pm 0,34$ METs em 30 dias).

Com o objetivo de avaliar os efeitos tardios da terapia com ondas de choque, Alunni e colaboradores⁸⁸ estudaram 72 pacientes com angina crônica refratária após 2 anos da aplicação de terapia com ondas de choque e observaram uma redução significativa da classe de angina (CCS) de $2,78 (\pm 0,67)$ para $1,44 (\pm 0,6)$, com $p < 0,05$, além da redução do consumo de nitroglicerina (67% para 21%, com $p < 0,05$) e das taxas de hospitalização (40% para 20%, $p < 0,03$). Os achados sugerem que os benefícios clínicos da terapia com ondas de choque são duradouros, além de potenciais benefícios nas taxas de internação hospitalar.

Do ponto de vista clínico, nossos dados são consistentes com os da literatura ao identificar melhora na classificação da angina da CCS, melhora da pontuação em todos os segmentos do SAQ (limitações físicas, estabilidade da angina, frequência da angina, satisfação com o tratamento e percepção da doença) e redução de 27% no consumo de nitroglicerina de ação rápida. A melhora observada no escore de classificação funcional de insuficiência cardíaca da NYHA não deve ser atribuída apenas à melhora da fração de ejeção, mas considerando que a insuficiência cardíaca é uma doença complexa com mecanismos mecânicos, metabólicos e hormonais, principalmente à redução da carga isquêmica durante o esforço.

No quesito segurança clínica, Cassar e colaboradores não descreveram elevações clinicamente significativas dos níveis de BNP, CK e troponina I durante o tratamento. A EPMTR foi bem tolerada sem grandes complicações em todos os pacientes, com relato de dor/desconforto médio relacionado ao tratamento variando entre $0,5 \pm 1,2$ e $1,1 \pm 1,1$, indicando apenas desconforto mínimo.⁵⁵ A segurança biológica foi estudada por Di Meglio e colaboradores⁸⁹ em roedores, sem evidências de arritmia ou aumento do nível de troponina-I induzidas pelas ondas de choque. A análise histológica não revelou diferenças no teor de colágeno da matriz extracelular nem na presença de fibrose e não houve sinais de inflamação.

Os pacientes submetidos à terapia com ondas de choque no nosso estudo apresentaram raras complicações clínicas atribuíveis à doença de base, sem eventos adversos maiores relacionadas ao tratamento.

Considerações sobre o efeito placebo

Os erros sistemáticos podem contaminar os resultados de uma análise científica. Ao avaliarmos sintomas como angina e dispnéia, que são reconhecidamente susceptíveis ao efeito placebo, sua aferição objetiva e precisa pode estar comprometida.

Ao oferecermos para os pacientes com sintomas anginosos recorrentes e limitantes uma proposta de tratamento designada “nova”, “inovadora” ou “experimental” no insucesso das melhores opções terapêuticas reconhecidas, são certamente geradas expectativas. Estas expectativas, sejam elas positivas

ou negativas, interferem na maneira com que o paciente interage com a doença e impactam na manifestação dos sintomas.⁹⁰

O efeito placebo se refere a um resultado terapêutico que não pode ser atribuído diretamente a um procedimento, sendo este dependente de fatores psicológicos e cognitivos que acompanham a administração do tratamento. Estudos sugerem que o efeito placebo é fruto da interação geral entre o organismo e o ambiente e que há uma relação direta entre a complexidade da terapia proposta, o grau de stress desencadeado e a melhora sintomática, especialmente quando o desfecho avaliado é a dor.^{91,92} Estima-se que em pacientes com DAC crônica e sintomas anginosos a melhora sintomática possa ser atingida em até 30% a 80% dos casos.^{93,94}

O controle do viés de aferição é feito pelo duplo mascaramento ou duplo-cego. O presente estudo não foi desenhado para avaliar como desfecho primário os parâmetros clínicos ou mensurar o efeito placebo e não permitiu cegar o paciente e/ou avaliador quanto à terapia. Ao interpretarmos os resultados referentes a melhora de classe funcional de angina ou de insuficiência cardíaca, devemos tomar o devido cuidado com a possibilidade de interferência de fatores indiretos.

Por outro lado, ao utilizarmos uma ferramenta objetiva de avaliação da melhora de fluxo miocárdico nos segmentos tratados (EPMTR) associada a uma ferramenta validada e reprodutível (questionário SAQ) que explora múltiplos aspectos da DAC (limitação física, estabilidade da angina, frequência da angina, satisfação com o tratamento e percepção da doença), tentamos minimizar a interferência do efeito placebo neste grupo de pacientes.

Outro detalhe pertinente ao avaliarmos a melhora sintomática nos pacientes estudados é o momento em que foi realizada a reavaliação – 6 meses após o tratamento. O efeito placebo é mais significativo nos primeiros dias a meses após a realização do tratamento proposto e este tende a se perder após a interrupção da terapia.^{95,96}

Limitações

Os pacientes com angina refratária correspondem a um grupo seletivo de pacientes, pouco disponíveis e de difícil captação. Os pacientes incluídos no estudo foram procedentes de um único centro e correspondem a um número relativamente pequeno de casos, apesar de adequado para o desenho proposto e capaz de oferecer um poder estatístico suficiente para identificar diferenças significativas na reserva de fluxo miocárdico.

Considerando que a terapia com ondas de choque ainda consiste em um tratamento experimental, com benefícios incertos sobre os desfechos cardiovasculares a longo prazo, certamente serão necessários estudos clínicos randomizados e controlados com períodos de acompanhamento mais longos para consolidar a eficácia da terapia com ondas de choque no tratamento da angina refratária.

Para análise das imagens cardíacas contrastadas foi utilizado o agente de contraste ultrassônico SonoVue®. Os diversos contrastes comercialmente disponíveis apresentam características farmacológicas e propriedades ultrassonográficas específicas que podem representar fonte de heterogeneidade dos parâmetros β e $A_{\text{nor}} \times \beta$ observados em outros estudos.

A realização e interpretação do exame de EPMTR requerem amplo treinamento na modalidade, o que pode limitar a aplicação em larga escala dos resultados apresentados. A avaliação quantitativa da perfusão miocárdica requer experiência na técnica e tempo considerável de análise. Com o avanço tecnológico incorporado às diferentes modalidades de imagem cardiovascular e o aperfeiçoamento dos programas computacionais é previsto que a técnica quantitativa evolua de um estágio manual para formas automatizadas. Vale ressaltar que, mesmo com as limitações atuais, a EPMTR está consolidada como um importante método na avaliação da perfusão miocárdica em pacientes isquêmicos.

CONCLUSÕES

A terapia com ondas de choque melhora a reserva de fluxo miocárdico, demonstrada pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real, em pacientes com angina refratária. O aumento da reserva de fluxo miocárdico ocorre nos segmentos isquêmicos tratados, possivelmente pelo efeito de indução ao crescimento vascular das ondas de choque, não sendo observadas alterações nos segmentos isquêmicos não tratados ou nos segmentos não isquêmicos.

A terapia com ondas de choque promove redução dos sintomas de angina e insuficiência cardíaca, e melhora de perfusão miocárdica avaliada pela cintilografia miocárdica, com impacto positivo na qualidade de vida. Portanto, entendemos que a terapia com ondas de choque pode ser considerada uma alternativa terapêutica para os pacientes com angina refratária.

REFERÊNCIAS

1. Leeder S, Raymond S, Henry Greenberg H, 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.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):480-6.
3. 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.
4. 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(3):418-34.

5. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1997;18:394-413.
6. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 103(2Supl.2): 1-59.)
7. 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.
8. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation.* 1999;99:2829-48.

9. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson MT, Follath F, Hellemans I, Herlitz J, Lüscher T, Pasic M, Thelle D. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J*. 2002;23(5):355-70.
10. Henry TD, Satran D, and Jolicoeur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:78-95.
11. McGillion M, Arthur HM, Cook A, Carroll SL, Victor JC, L'allier PL, Jolicoeur EM, Svorkdal N, Niznick J, Teoh K, Cosman T, Sessle B, Watt-Watson J, Clark A, Taenzer P, Coyte P, Malysh L, Galte C, Stone J; Canadian Cardiovascular Society; Canadian Pain Society. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. *Can J Cardiol*. 2012;28(2 Suppl):S20-S41.
12. Kocyigit D, Gurses KM, Yalcin MU, Tokgozoglu L. Traditional and alternative therapies for refractory angina. *Curr Pharm Des*. 2017;23(7):1098-1111.
13. Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;387:8-17.
14. Coleman AJ, Saunders JE. A review of the physical properties and biological fields used in extracorporeal lithotripsy. *Ultrasonics*. 1993;31:75-89.

15. Gerdesmeyer L, Maier M, Haake M, Schmitz C. Physical-technical principles of extracorporeal shockwave therapy (ESWT). *Orthopade*. 2002;31(7):610-17.
16. 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.
17. Church C. A theoretical study of cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter. *J Acoust Soc Am*. 1989;86:215-27.
18. Crum LA. Cavitation on microjets as a contributory mechanism for renal calculi disintegration in ESWL. *J Urol*. 1988;140:1587-90.
19. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol*. 1990;16:261-9.
20. Jaalouk DE, Lammerding J. Mechanotransduction gone awry. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10:63-73.
21. Ruiz-Garcia J, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of refractive angina pectoris. *Interv Cardiol*. 2011;3:191-201.
22. Dyson M, Pond JB. The effect of pulsed ultrasound on tissue regeneration. *Physiotherapy*. 1970;56:136-42.
23. Haupt G, Chvapil M. Effect of shock waves on the healing of partial-thickness wounds in piglets. *J Surg Res*. 1990;49:45-8.

24. 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.
25. De Sanctis MT, Belcaro G, Nicolaidis AN, Cesarone MR, Incandela L, Marlinghaus E, Griffin M, Capodanno S, Ciccarelli R. Effects of shock waves on the microcirculation in critical limb ischemia (CLI) (8-week study). *Angiology*. 2000;51(8 Pt 2):S69-78.
26. 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.
27. Gutersohn A, Marlinghaus E, Erbel R. Cardiac shock wave therapy works via autoangiogenesis and increases perfusion and exercise tolerance in endstage CAD patients. *Frontiers Cor Art Dis*. 2003;15-16.
28. 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.
29. 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(12):1270-85.

30. Burneikaitė G, Shkolnik E, Čelutkienė J, Zuožienė G, Butkuvienė I, Petrauskienė B, Šerpytis P, Laucevičius A, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):11.
31. Guyton AC. In: Hall JE. Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica. 12^a ed. Madri: McGrawHill Espanha; 2011. p.243-53.
32. Kaul S, Jayaweera AR. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? *Circulation*.1997;96(3):719-24.
33. Cesena FHY, Chagas ACP. A circulação coronária na hipertensão arterial sistêmica e na insuficiência cardíaca consequente. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(4):431-39.
34. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40.
35. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol*. 1999;277(6 Pt 2):H2363-72.
36. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, Gika A, Drakos SG, Terrovitis JV, Ntalianis A, Nanas JN. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1391-8.

37. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:18.
38. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng*. 2000;28(8):884-96.]
39. Lima MF. Valor prognóstico da reserva de fluxo coronário e miocárdico obtida pela ecocardiografia contrastada em pacientes com cardiomiopatia dilatada de origem não isquêmica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 114p.
40. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, Monaghan M, Porter TR, Shaw LJ, Villanueva FS. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(4):331-42.
41. Waggoner AD, Ehler D, Adams D, Moos S, Rosenbloom J, Gresser C, Perez JE, Douglas PS. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: recommendations of the American Society of Echocardiography Council on Cardiac Sonography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:417-20.
42. Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.3):e265-e302.

43. Porter TR, Xie F. Myocardial perfusion imaging with contrast ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):176-87.
44. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation*. 1998;97(5):473-83.
45. Vogel R, Indermuhle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, Kaufmann PA, Seiler C. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):754-62.
46. Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 2001;103(21):2560-5.
47. Dijkmans PA, Senior R, Becher H, Porter TR, Wei K, Visser CA, Kamp O. Myocardial contrast echocardiography evolving as a clinically feasible technique for accurate, rapid, and safe assessment of myocardial perfusion: the evidence so far. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2168-77.
48. Santos JMT, Kowatsch I, Tsutsui JM, Negrão CE, Canavesi N, Carvalho Frimm C, Mady C, Ramires JA, Mathias W Jr. Effects of exercise training on myocardial blood flow reserve in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2010;105:243-8.

49. Lima MF, Mathias W Jr, Sbrano JC, de la Cruz VY, Abduch MC, Lima MS, Bocchi EA, Hajjar LA, Ramires JA, Kalil-Filho R, Tsutsui JM. Prognostic value of coronary and microvascular flow reserve in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:278-287.
50. 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.
51. Standardization of cardiac tomographic imaging. From the Committee on Advanced Cardiac Imaging and Technology, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Cardiovascular Imaging Committee, American College of Cardiology; and Board of Directors, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine. *Circulation.* 1992 Jul;86(1):338-9.
52. Port SC. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures(Part 2). *J Nucl Cardiol.* 1999;6:G47-G84.
53. 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.

54. Pereztol-Valdés O, Candell-Riera J, Santana-Boado C, Angel J, Agudé-Bruix S, Castell-Conesa J, Garcia EV, Soler-Soler J. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2637-43.
55. Cassar A, Prasad M, Rodriguez-Porcel M, Reeder GS, Karia D, DeMaria AN, Lerman A. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave myocardial revascularization therapy for refractory angina pectoris. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):346-54.
56. Vasyuk YA, Hadzegova AB, Shkolnik EL, Kopeleva MV, Krikunova OV, Iouchtchouk EN, Aronova EM, Ivanova SV. Initial clinical experience with extracorporeal shock wave therapy in treatment of ischemic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2010;16(5):226-30.
57. Vainer J, Lousberg A, Habets J, Heijman J. Long term outcome of patients with chronic refractory angina treated by cardiac shockwave therapy. *Eur Heart J*. 2017;38 (Suppl.):841.
58. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonell 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.
59. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-3.

60. 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.
61. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spences KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for Chamber Quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
62. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277-314.
63. Antoniazzi NC (responsável técnico). SONOVUE® [bula de remédio]. Plan-les-Ouates – Suíça: Bracco Suisse AS, 2015.

64. Lim HE, Shim WJ, Rhee H, Kim SM, Hwang GS, Kim YH, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(4):264-70.
65. Standardization of cardiac tomographic imaging. From the Committee on Advanced Cardiac Imaging and Technology, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Cardiovascular Imaging Committee, American College of Cardiology; and Board of Directors, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine. *Circulation.* 1992;86(1):338-9.
66. 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.
67. 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.

68. 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.
69. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, Moir S, Kowatsch I, Xian-Hong S, Muro T, Dawson D, Vogel R, Wei K, West CP, Montori VM, Pellikka PA, Abdel-Kader SS, Mulvagh SL. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(7):813-25.
70. Uwatoku T, Ito K, Abe K, Oi K, Hizume T, Sunagawa K, Shimokawa H. Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis*. 2007;18(5):397-404.
71. Oi K, Fukumoto Y, Ito K, Uwatoku T, Abe K, Hizume T, Shimokawa H. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates hindlimb ischemia in rabbits. *Tohoku J Exp Med*. 2008;214(2):151-8.

72. 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(1):63-70.
73. Ha CH, Kim S, Chung J, An SH, Kwon K. Extracorporeal shock wave stimulates expression of the angiogenic genes via mechanosensory complex in endothelial cells: mimetic effect of fluid shear stress in endothelial cells. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4168-77.
74. Huang T-H, Sun C-K, Chen Y-L, Wang C-J, Yin T-C, Lee MS, Yip H-K. Shock wave therapy enhances angiogenesis through VEGFR2 activation and recycling. *Mol Med.* 2016;22:850-62.
75. Hatanaka K, Ito K, Shindo T, Kagaya Y, Ogata T, Eguchi K, Kurosawa R, Shimokawa H. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016;311(3):C378-85.
76. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33:87-94.

77. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, Bax M, de Jong A, Spaan JA, Piek JJ. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation*. 2001;103:184-7.
78. Yang P, Guo T, Wang W, Peng YZ, Wang Y, Zhou P, Luo ZL, Cai HY, Zhao L, Yang HW. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessels*. 2013;28(3):284-91.
79. Burneikaitė G, Shkolnik E, Čelutkienė J, Zuožienė G, Butkuvienė I, Petrauskienė B, Šerpytis P, Laucevičius A, Lerman A. Cardiac shock-wave therapy in the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2017;15(1):11.
80. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, Mikati IA, Abukhalil J, Verani MS, O'Leary EL, Porter TR. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:741-7.
81. Xie F, Dodla S, O'Leary E, Porter TR. Detection of subendocardial ischemia in the left anterior descending coronary artery territory with real-time myocardial contrast echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:271-8.

82. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation*. 2005;112:1444-50.
83. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation*. 2012;126:1217-24.
84. Wu J, Barton D, Xie F, O'Leary E, Steuter J, Pavlides G, Porter TR. Comparison of fractional flow reserve assessment with demand stress myocardial contrast echocardiography in angiographically intermediate coronary stenoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e004129.
85. 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.
86. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J*. 1997;18(3):507-13.
87. Matskeplishvili ST, Borbodoeva BM, Asymbekova EU, Rakhimov AZ, Akhmedyarova NK, Kataeva KB, Buziashvili YI. Impact of shock-wave therapy on the clinical and functional status of patients with coronary heart disease. *Ter Arkh*. 2017;89(4):22-28.

88. Alunni G, Barbero U, Vairo A, D'Amico S, Pianelli M, Zema D, Bongiovanni F, Gaita F. The beneficial effect of extracorporeal shockwave myocardial revascularization: two years of follow-up. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017;18:572-6.
89. Di Meglio F, Nurzynska D, Castaldo C, Miraglia R, Romano V, De Angelis A, Piegari E, Russo S, Montagnani S. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration. *J Cell Mol Med.* 2012;16(4):936-42.
90. Bienenfeld L, Frishman W, Glasser SP. The placebo effect in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1996;132:1207-21.
91. Benedetti F, Amanzio M. Mechanisms of the placebo response. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26:520-3.
92. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:565-90.
93. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol.* 2000;53:786-92.
94. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med.* 2001;344(21):1594-602.
95. Benedetti F. Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease. 1. ed. New York: Oxford; 2009. p. 295.

96. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller RF, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375:686-95.

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 Mycardial 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	<input type="radio"/>	RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="radio"/>	RISCO
MÉDIO	<input type="radio"/>			
RISCO BAIXO	<input type="radio"/>	RISCO MAIOR	<input type="radio"/>	

(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 de 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:	<input type="radio"/> BASAL	<input type="radio"/> PÓS TERAPIA <input type="radio"/> 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 esta 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