

**JORGE BEJARANO GANDARILLA**

**EFEITOS DA APLICAÇÃO TRANSENDOCÁRDICA DO  
LASER DE HÓLMIO EM  
PACIENTES COM ANGINA REFRACTÁRIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina-Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Alcides José Zago

**PORTO ALEGRE**

**2005**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao colega Prof. Dr. Alcides José Zago, pelo convite para tornar este trabalho em tese de doutorado e por confiar em que eu poderia levar este projeto até o fim.

Aos colegas professores do curso de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo apoio.

Aos colegas da América Latina que, nos seus períodos de estágio no Miami Heart Institute, demonstraram interesse no projeto, pelo seu entusiasmo e incentivo.

A meus pais, que sempre confiaram que eu teria sucesso na vida profissional.

Aos pacientes que acreditam, como eu, que este procedimento melhora os sintomas de angina refratária a outros tratamentos disponíveis no momento.

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA I</b> - Características clínicas de base dos pacientes submetidos a lesão parcial do endocárdio com o laser de hólmio aplicado pela via percutânea.....	12
<b>TABELA II</b> - Comparação das variáveis: escore funcional de angina (CCAS), dose de medicamentos antianginosos, fração de ejeção, tempo de esforço submáximo e duplo produto entre os momentos basal, 3, 6 e 12 meses após perfuração parcial do endocárdio para estimulação de neoangiogênese.....	19

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> - Estojo com o cateter a laser de hólmio para perfuração parcial do endocárdio pela via percutânea.....	14
<b>FIGURA 2</b> - O cateter a laser de hólmio (8F) sendo conduzido até o apex cardíaco pela guia Amplatz ponta em jota extra rígida (0.038”).....	15
<b>FIGURA 3</b> - A fibra ótica <i>Slimflex</i> , penetrando parcialmente o endocárdio durante a emissão do laser de hólmio.....	16
<b>FIGURA 4</b> - Representação gráfica das modificações observadas nas variáveis analisadas.....	20
<b>FIGURA 5</b> - Comportamento da classe funcional de angina e da dose de medicação antianginosa, após perfuração parcial do endocárdio com o laser de hólmio.....	22

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	4
RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
1. PACIENTES E MÉTODOS.....	11
1.1 Hipótese.....	11
1.2 Pacientes.....	11
1.3 Protocolo do estudo.....	12
1.4 Procedimento percutâneo, equipamento utilizado e técnica da perfuração.....	13
1.5 Acompanhamento.....	16
1.6 Análise estatística.....	17
2. RESULTADOS.....	18
2.1 Características clínicas de base dos pacientes.....	18
2.2. Resultados gerais.....	18
2.3. Resultados aos 3 meses.....	20

	6
2.4. Resultados aos 6 meses.....	21
2.5. Resultados aos 12 meses.....	21
3. DISCUSSÃO.....	23
3.1 Limitações do estudo.....	27
CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS.....	29
ANEXOS.....	34
ANEXO 1 - Tese em inglês.....	35
ANEXO 2 - Agenda de avaliações clínicas dos pacientes incluídos no protocolo do estudo.....	65
ANEXO 3 - Questionário DASI.....	66
ANEXO 4 - Graduação da angina de peito, segundo a Sociedade de Cardiologia Canadense (CCAS) .....	67
ANEXO 5 - Estudos anatomopatológicos demonstrando evidência de neoangiogênese após tratamento com lasers.....	68
ANEXO 6 - Teste de Esforço Submáximo de Naughton.....	69

## RESUMO

Objetivo - Investigar os efeitos da aplicação endocárdica do laser de hólmio em regiões isquêmicas de pacientes com angina refratária, sobre a classe funcional de angina, a tolerância ao esforço, o duplo produto, a fração de ejeção e o consumo de antianginosos.

Métodos - Treze pacientes ( $66.10 \pm 12$  anos) não elegíveis para angioplastia ou cirurgia, com angina refratária classe III-IV e fração de ejeção de  $43,4 \pm 7,8\%$  foram submetidos a 30-40 perfurações endocárdicas de 5 mm de profundidade com o laser de hólmio, aplicado pela via percutânea a regiões isquêmicas determinadas pela prova do Tálcio 201. Cinco variáveis clínicas foram avaliadas aos 3, 6 e 12 meses. A significância estatística aos 3, 6 e 12 meses foi avaliada pelo ANOVA e pelo método proposto por Bonferroni.

Resultados - Todos os procedimentos tiveram sucesso. A classe funcional de angina de base, aos 3, 6 e 12 meses era respectivamente:  $3,5 \pm 0,5$ ;  $2,2 \pm 0,4$ ;  $1,7 \pm 0,5$ ;  $2,0 \pm 0,7$  ( $P < 0,001$ ); a prova submáxima de Naughton (segundos)  $374 \pm 133$  (base);  $518 \pm 121$  (6 meses) [ $P = 0,05$ ];  $428 \pm 132$  (12 meses) [ $P = 0,029$ ]; os antianginosos (mg/dia)  $204,8 \pm 72,5$ ;  $204,8 \pm 72,5$ ;  $137,9 \pm 66,1$ ;  $121,7 \pm 32,7$  [ $P = 0,01$ ]; a fração de ejeção (%)  $43,4 \pm 7,8$  (base);  $49,0 \pm 6,9$  (6 meses) [ $0,081$ ] e o duplo produto ( $\times 1000$ )  $16,2 \pm 3,4$  (base);  $17,8 \pm 4,4$  (6 meses);  $17,5 \pm 4,4$  (12 meses) [ $P = 0,253$ ].

Conclusão - Os dados sugerem que, no grupo estudado, a aplicação percutânea do laser de hólmio em regiões isquêmicas melhora de forma significativa a classe funcional de angina e a tolerância ao esforço, apesar da redução da medicação antianginosa.

**PALAVRAS-CHAVE:** Angioplastia Transluminal Percutânea, Angina Refratária, Revascularização Miocárdica, Laser de hólmio

## ABSTRACT

**Objective** - To assess the effect of the endocardial application of the Holmium:YAG laser on the ischemic regions upon patient symptoms, exercise tolerance, double product, dosage of anti-anginals and ejection fraction.

**Methods** - Thirteen patients ( $66.10 \pm 12$  years) not eligible for angioplasty or surgery with refractory angina class III-IV and with ejection fraction of  $43.4 \pm 7.8\%$  underwent 30-40 percutaneous endocardial laser channels in targeted ischemic regions, as determined by 201 Thallium stress scintigraphy. The Holmium:YAG delivery system creates partial thickness channels (5-6 mm) with the catheter-based percutaneous delivery system. Global statistical evaluation at 3, 6, and 12 months was done using one way ANOVA, as well as the method proposed by Bonferroni.

**Results** - All procedures were successful. Variables analyzed at baseline (B), 3, 6 and 12 months (M) were, respectively: angina (CCAS)  $3.5 \pm 0.5$ ;  $2.2 \pm 0.4$ ;  $1.7 \pm 0.5$ ;  $2.0 \pm 0.7$  ( $P < 0.001$ ); Naughton's submaximal stress test (seconds)  $374 \pm 133$  (B);  $518 \pm 121$  (6M) [ $P < 0.05$ ];  $428 \pm 132$  (12M) [ $P = 0.029$ ]; antianginals (mg/day)  $204.8 \pm 72.5$ ;  $204.8 \pm 72.5$ ;  $137.9 \pm 66.1$ ;  $121.7 \pm 32.7$  (0.078); LVEF (%)  $43.4 \pm 7.8$  (B);  $49.0 \pm 6.9$  (6M) [ $P = 0.081$ ] and double product (x 1000)  $16.2 \pm 3.4$  (B);  $17.8 \pm 4.4$  (6M);  $17.5 \pm 4.4$  (12M) [ $P = 0.25$ ].

**Conclusion** - Our data suggests that, in refractory angina patients not eligible for angioplasty or surgery with an EF  $\geq 30\%$ , the percutaneous application of Holmium:YAG laser on the ischemic endocardium significantly improves angina and exercise tolerance, despite the reduction of antianginals.

**KEY WORDS:** Percutaneous Coronary Intervention, Refractory Angina, Myocardial Revascularization, Holmium:YAG Laser



## INTRODUÇÃO

O número de pacientes que sofrem de isquemia miocárdica refratária não elegíveis à angioplastia coronariana ou à cirurgia cardíaca está aumentando. Muitos destes pacientes desenvolvem disfunção ventricular esquerda grave ao longo dos anos e fazem parte de quase meio milhão de novos casos de insuficiência cardíaca somente nos Estados Unidos<sup>1</sup>. Estima-se que aproximadamente um milhão de internações hospitalares, nos Estados Unidos, seja consequência de insuficiência cardíaca, e grande parte destes casos tem origem na cardiopatia isquêmica.

O mecanismo fisiopatológico é o da disfunção sistólica. A disfunção sistólica por cardiopatia isquêmica é responsável por aproximadamente 50% dos casos de insuficiência cardíaca<sup>2</sup>. Outras causas de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), valvulopatias e cardiomiopatia alcoólica geralmente se associam à cardiopatia isquêmica e comprometem ainda mais a função do ventrículo esquerdo<sup>1</sup>.

Entretanto, são poucos os trabalhos que estudam a aplicação do laser de hólmio no endocárdio isquêmico, no intuito de induzir angiogênese e, desta forma, evitar a deterioração, ainda maior, da função ventricular no subgrupo de pacientes com angina refratária.

A idéia da perfusão direta do miocárdio, a partir da cavidade ventricular, tem mais de 30 anos<sup>3</sup> e foi baseada em como ocorre a nutrição miocárdica dos répteis, a qual se dá através dos canais intramiocárdicos. Os canais intramiocárdicos transferem sangue diretamente da câmara ventricular ao miocárdio<sup>3</sup>.

No presente estudo, pretende-se avaliar os efeitos imediatos e a médio prazo da aplicação endocárdica do laser de hólmio, pela via percutânea, em pacientes com angina de peito classe III-IV e função ventricular não grave, porém, refratários ao tratamento clínico.

Caso consiga-se a revascularização das regiões isquêmicas do miocárdio, a qualidade de vida pode ser melhorada e a morbi-mortalidade destes pacientes podem ser reduzidas.

## **1 PACIENTES E MÉTODOS**

### **1.1 Hipótese**

A lesão endocárdica com o laser de hólmio, aplicado pela via percutânea, pode melhorar temporária ou definitivamente os sintomas de angina, a tolerância ao esforço e diminuir o consumo de medicamentos antianginosos como consequência da neo-vascularização causada pela lesão.

### **1.2 Pacientes**

Entre agosto de 1998 e janeiro de 1999, foram estudados no Miami Heart Institute 13 pacientes (Tab. I) de ambos os sexos, após terem sido submetidos à perfuração parcial do endocárdio com o laser de hólmio aplicado pela via percutânea. Os pacientes (que participaram de um estudo piloto) não eram elegíveis para cirurgia de revascularização miocárdica nem de intervenção coronária percutânea; eram portadores de angina pectoris classe III-IV refratária. Pacientes com doença da válvula aórtica, prótese aórtica e/ou trombo intracavitário foram excluídos. A parede do ventrículo esquerdo destes pacientes tinha uma espessura mínima de 9 mm. A fração de ejeção pelo ecocardiograma Doppler era igual ou maior que 30%. Todos os pacientes estavam em máxima terapia antianginosa e foram

acompanhados clinicamente durante um ano, até fevereiro de 2000. A isquemia miocárdica regional foi verificada pelas manifestações clínicas e pela cintilografia com Tálzio 201.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Avaliação de Projetos Médicos e pelo Comitê de Ética Médica do Miami Heart Institute. Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Informado.

**Tab. I:** Características clínicas de base dos pacientes submetidos à lesão parcial do endocárdio com o laser de hólmio aplicado pela via percutânea.

<b>Características clínicas (n=13)</b>	<b>(%)</b>
Homens	84,6
Idade média	69,08±2,2
Fração de ejeção	43,38±7,8
Angioplastia prévia	76,9
Infarto agudo prévio	61,5
Cirurgia cardíaca prévia	76,9
Hipertensão arterial sistêmica	61,0
Tabagismo	53,0
História familiar	46,0
Diabete Melito	30,0
Hiperlipidemia	30,0

### 1.3 Protocolo do Estudo

A região isquêmica a ser tratada e a tolerância ao exercício foi avaliada pela prova submáxima de Naughton (Anexo 6) com o Tálzio 201 e a leitura foi feita pelo sistema *Spect*. A

prova de Naughton<sup>4</sup> é uma modificação do protocolo de Bruce. A classe funcional de angina foi determinada pelo cardiologista e pelos questionários específicos *Duke Activity Scale Index (DASI)* (Anexo 3) preenchidos pelo paciente. A classe funcional de angina foi avaliada de acordo com a *Canadian Cardiovascular Angina Scale (CCSAS)* (Anexo 4) e foram incluídos somente pacientes em classe III-IV. A manutenção, a redução ou a interrupção da medicação antianginosa foi uma decisão clínica, determinada pelos sintomas dos pacientes na visita dos 3 meses.

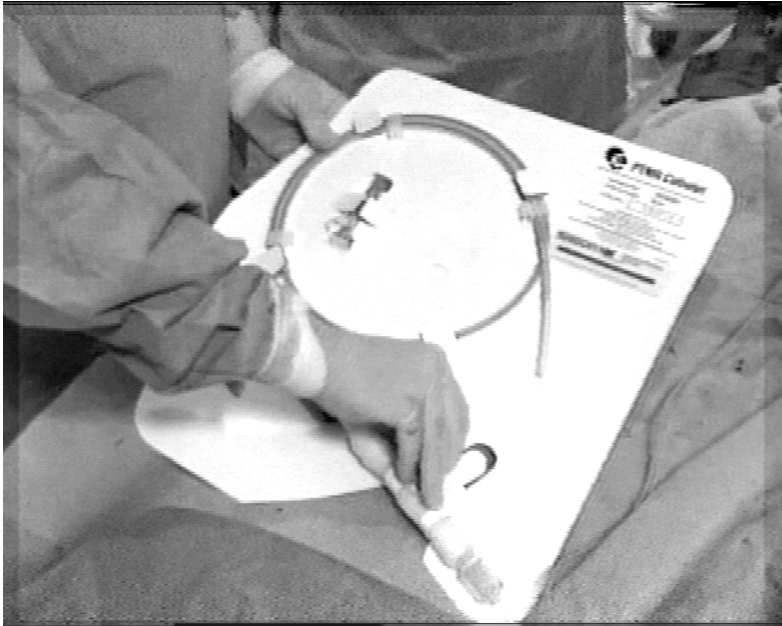
Os segmentos tratados no Laboratório de Cateterismo foram identificados por lâminas de acetato quadriculadas e transparentes colocadas sobre o monitor da sala de cateterismo, nas quais foi desenhada a silhueta cardíaca no final da diástole em duas ou três projeções. Cada perfuração foi confirmada pela onda R adicional no ECG e marcada na mesma silhueta, verificando-se a mesma angulação até atingir o número proposto no protocolo de estudo (entre 30-40).

#### **1.4 Procedimento percutâneo, equipamento utilizado e técnica da perfuração**

A energia liberada pelo laser de hólmio foi produzida pelo sistema da *Eclipse Surgical Technologies* (Sunnyvale, California, EUA) e conduzida pelas fibras óticas do cateter *Slimflex*, 7F de *PTMR* (das siglas em inglês: *Percutaneous Trans-Myocardial Revascularization*), fabricado pela mesma companhia (Fig. 1).

**Fig. 1:** Estojo com o cateter a laser de hólmio para perfuração parcial do endocárdio pela via percutânea

Foto: Cortesia da Eclipse Surgical Technologies

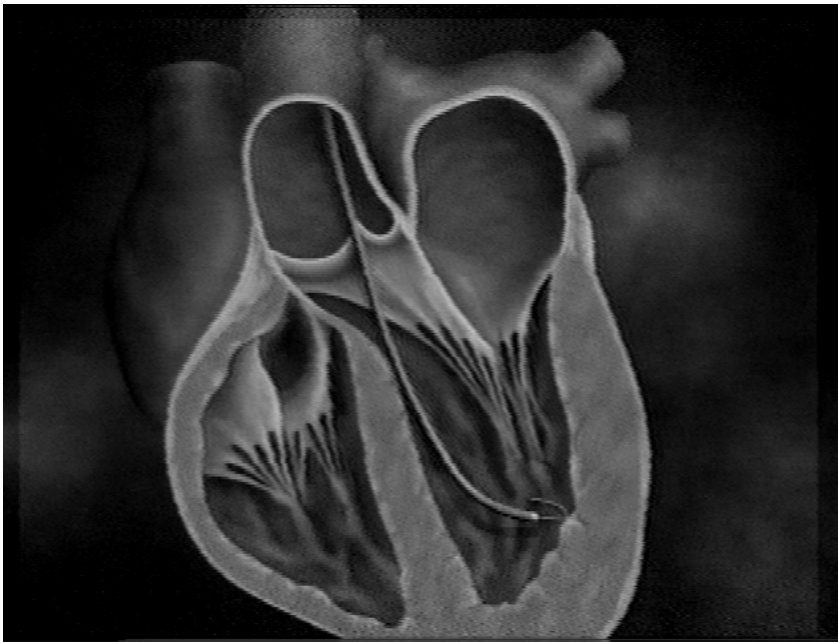


O procedimento é similar a um cateterismo cardíaco, no entanto, o introdutor para a artéria femoral é de maior calibre (8F), sendo também usado um introdutor na veia femoral. Foram utilizadas 7000 unidades internacionais de heparina endovenosa para obter um tempo de coagulação ativado de pelo menos 280 segundos. Com um cateter *Pigtail*, foi medida a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Em seguida, fez-se uma ventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita, a 30 graus, para tratar a parede inferior; em oblíqua anterior esquerda, a 45 graus, para tratar a parede inferior e lateral; e na projeção lateral para tratar a parede anterior. A cintilografia miocárdica de esforço foi o método utilizado para definir o segmento ventricular isquêmico que seria alvo da intervenção pelo método

intervencionista a laser. Trocou-se o cateter *Pigtail* pelo cateter de *PTMR* (Fig. 1), por meio de uma guia Amplatz ponta em jota, extradura (0,038”) da Cook, Inc. (Bloomindale, Indiana, EUA) e posicionou-se o cateter no apex cardíaco (Fig. 2). Foi retirada, então, a guia, todo o ar foi aspirado e iniciou-se a infusão salina pela luz do cateter; posicionou-se a ponta do cateter e, finalmente, se avançou o sistema de fibra ótica *Slimflex* de 1 mm até a marca existente na ponta do cateter.

**Fig. 2:** O cateter a laser de hólmio (8F) sendo conduzido até o apex cardíaco pela guia Amplatz ponta em jota extra rígida (0.038”)

Foto: Cortesia da Eclipse Surgical Technologies

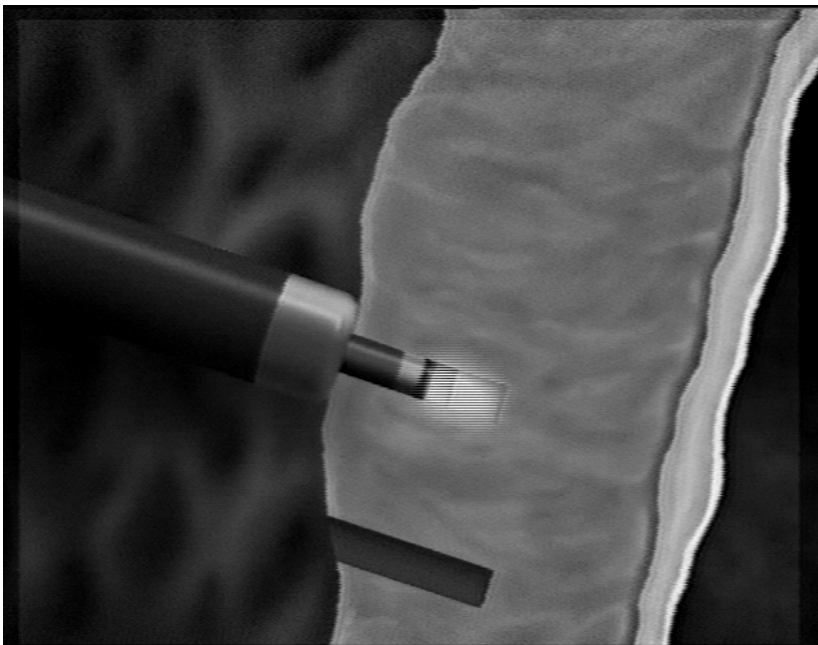


Depois da calibração, avançou-se o *Slimflex* até tocar o endocárdio e foram liberados três pulsos consecutivos (Fig. 3), pressionando-se o pedal do sistema. Evitou-se tratar o septo, a base do endocárdio e as áreas acinéticas. O número de perfurações endocárdicas não foi

superior a 40 neste protocolo. Finalmente, foram realizados outra ventriculografia e o estudo ecocardiográfico de controle para afastar uma possível perfuração completa do ventrículo. Os pacientes receberam alta no dia seguinte.

**Fig. 3:** A fibra ótica *Slimflex*, penetrando parcialmente o endocárdio durante a emissão do laser de hólmio

Foto: Cortesia da Eclipse Surgical Technologies



### 1.5 Acompanhamento

Os pacientes foram acompanhados clinicamente aos 3, 6 e 12 meses. Além do exame físico, os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico e a prova de esforço



submáximo de Naughton, exceto no acompanhamento dos 3 meses, quando os pacientes tiveram somente a avaliação clínica.

## **1.6 Análise estatística**

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão, sendo as comparações entre os momentos de observação realizadas pela análise de variância de medidas repetidas (ANOVA). O procedimento de *post-hoc* considerado foi o proposto por Bonferroni. No caso da variável dose de medicação antianginosa, utilizou-se a transformação logarítmica antes de realizar a ANOVA. O nível de significância adotado foi de  $\alpha=0,05$ . Os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS versão 11.0.

## **2 RESULTADOS**

### **2.1 Características clínicas de base dos pacientes**

Oitenta e três por cento dos pacientes eram homens com uma idade média de  $66.10 \pm 12$  anos (entre 42 e 83 anos). Setenta por cento tiveram angioplastia coronária prévia, 61% infarto do miocárdio e 77% cirurgia cardíaca prévia. Os fatores de risco mais prevalentes foram Hipertensão Arterial Sistêmica (61%), Fumo (53%), História familiar (46%), Hiperlipidemia (30%) e Diabete Melito (30%).

### **2.2 Resultados gerais**

Este estudo avaliou a evolução de 13 pacientes tratados no Miami Heart Institute, Miami Beach, EUA (Tab. II). Todos os pacientes apresentavam angina classe III-IV. A média da classe funcional de angina foi de  $3,5 \pm 0,5$  e a fração de ejeção era de  $43,4 \pm 7,8\%$ . O tempo médio de tolerância ao esforço durante a prova de Naughton foi de  $374 \pm 133$  segundos. O duplo produto era de  $16,2 \pm 3,4$  ( $\times 1000$ ). Todos os pacientes estavam em terapia médica máxima. A dose média (mg/dia) dos medicamentos antianginosos foi de  $204,8 \pm 72,5$ .

O sucesso do procedimento foi de 100%. Dois pacientes tiveram derrame pericárdico, sem tamponamento, avaliado pelo estudo ecocardiográfico de controle. Não houve a necessidade de prolongar a hospitalização de nenhum paciente devido a complicações.

**Tab. II:** Comparação das variáveis: escore funcional de angina (CCAS), dose de medicamentos antianginosos, fração de ejeção, tempo de esforço submáximo e duplo produto entre os momentos basal, 3, 6 e 12 meses após perfuração parcial do endocárdio para estimulação de neoangiogênese.

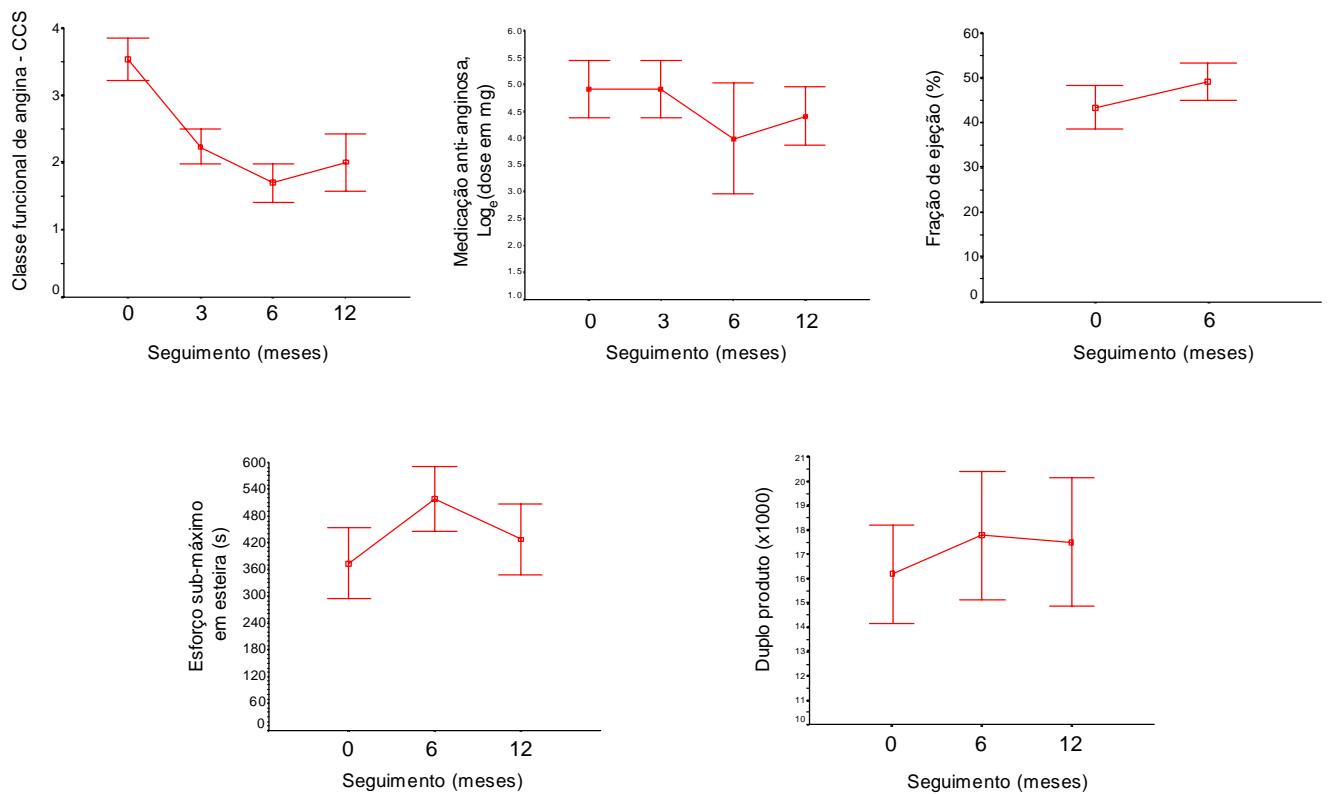
Variável	Basal	3 m	6 m	12 m	P <sup>1</sup>
Escore funcional CCAS	3,5±0,5	2,2±0,4	1,7±0,5	2,0±0,7	<0,001 <sup>2</sup>
Antianginosos (mg/dia)	204,8±72	204,8±72	137,9±66	121,7±33	0,016 <sup>3</sup>
Fração de ejeção (%)	43,4±7,8	–	49,0±6,9	–	0,081
Esforço submáximo (s)	374±133	–	518±12 <sup>4</sup>	428±132	0,029
Duplo produto (x1000)	16,2±3,4	–	17,8±4,4	17,5±4,4	0,253

Os dados são apresentados como média±desvio padrão; CCAS: *Canadian Cardiovascular Angina Scale*; (1) significância estatística por modelo de análise de variância de medidas repetidas (ANOVA); (2) momento basal com diferença estatisticamente significativa dos demais (P<0,05, Bonferroni); (3) redução significativa da dose de medicação antianginosa no dois últimos períodos de observação; (4) diferença estatisticamente significativa para atingir esforço submáximo na esteira somente entre 6 meses e basal (P<0,05, Bonferroni).

### 2.3 Resultados aos 3 meses

Nenhum paciente apresentava Angina Classe III-IV (Fig. 4 e Tab. II). A média da classe funcional de angina foi de  $2,2 \pm 0,4$  (de  $3,5 \pm 0,5$  no início) [ $P < 0,05$ ]. A medicação antianginosa foi modificada de acordo com a classe funcional de angina.

**Fig. 4:** Representação gráfica das modificações observadas nas variáveis analisadas



## 2.4 Resultados aos 6 meses

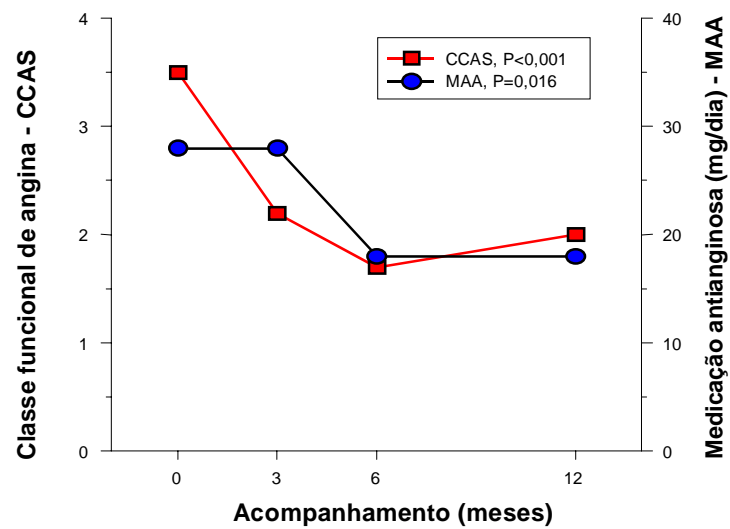
Nenhum paciente apresentava angina classe III-IV (Fig. 4 e Tab. 2). A média da classe funcional de angina foi de  $1,7 \pm 0,5$  (de  $3,5 \pm 0,5$  no início) [ $P < 0,001$ , ANOVA] e  $2,2 \pm 0,4$  aos 3 meses ( $P < 0,05$ , Bonferroni). A fração de ejeção atingiu  $49,0 \pm 6,9\%$  (de  $43,4 \pm 7,8\%$  no início) ( $P = 0,081$ ). Em relação ao início ( $374 \pm 133$  segundos), o tempo médio de tolerância ao exercício durante a prova de Naughton foi de  $518 \pm 121$  segundos ( $P < 0,05$ , Bonferroni). O Duplo Produto era de  $17,8 \pm 4,4$  ( $\times 1000$ ) em relação ao início ( $16,2 \pm 3,4$  ( $\times 1000$ )) [ $P = 0,253$ , ANOVA]. A dose da medicação antianginosa foi reduzida de (mg/dia)  $204,8 \pm 72,5$  aos 3 meses para  $137,9 \pm 66,1$  aos 6 meses ( $P = 0,016$  pelo ANOVA não paramétrico de Friedman).

## 2.5 Resultados aos 12 meses

Nenhum paciente apresentava angina classe III-IV (Fig. 4 e Tab. II). A média da classe funcional de angina foi de  $2,0 \pm 0,7$  em relação ao início ( $3,5 \pm 0,5$ ) [ $P < 0,001$ , ANOVA] e em relação aos 6 meses ( $1,7 \pm 0,5$ ) [ $P < 0,05$ , Bonferroni]. Em comparação ao início ( $374 \pm 133$  segundos), o tempo médio de tolerância ao exercício durante a prova de Naughton foi de  $428 \pm 132$  segundos ( $P = 0,029$ ). O duplo produto era de  $17,5 \pm 4,4$  ( $\times 1000$ ) em relação ao início ( $16,2 \pm 3,4$ ), comparado aos 6 meses ( $17,8 \pm 4,4$ ) [ $P = 0,253$ ]. A dosagem de antianginosos foi reduzida (mg/dia) de  $204,8 \pm 72,5$  aos 3 meses para  $137,9 \pm 66,1$  aos 6 meses e para  $121,7 \pm 32,7$  aos 12 meses ( $P = 0,01$  pelo ANOVA não paramétrico de Friedman). Quando se sobrepôs a

curva resultante do comportamento da classe funcional de angina sobre a curva resultante da dosagem de antianginosos, percebeu-se que elas seguem aproximadamente o mesmo curso (Fig. 5).

**Fig. 5:** Comportamento da classe funcional de angina e da dose de medicação antianginosa, após perfuração parcial do endocárdio com o laser de hólmio



A dose de medicação antianginosa foi reduzida aos 3 meses após verificação da melhora da classe funcional de angina. Observar a queda da classe funcional de angina principalmente entre os 3 e os 6 meses, apesar da redução da dose da medicação antianginosa.

### 3 DISCUSSÃO

A presente investigação constituiu um trabalho pioneiro para avaliação da factibilidade de tratamento da angina refratária mediante a perfuração parcial do endocárdio pelo laser de hólmio, razão pela qual a amostra constou de apenas 13 pacientes.

Este estudo baseia-se na hipótese de que uma lesão miocárdica pode produzir uma reação inflamatória com a subsequente neoformação de vasos sanguíneos e melhora da isquemia regional<sup>4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>.

Foi avaliada, para tanto, a evolução clínica a médio prazo de pacientes após a perfuração parcial do endocárdio com o cateter a laser de hólmio.

Os primeiros passos na tentativa de obter a nutrição miocárdica de áreas isquêmicas ocorreram há mais de trinta anos<sup>15</sup>, quando foi realizada a “acupuntura cardíaca” em corações caninos. Perfurações da parede ventricular esquerda de cães com agulhas, permitiam uma comunicação com a cavidade cheia de sangue oxigenada. Entretanto, o surgimento da cirurgia cardíaca em humanos colocou a pesquisa da nutrição direta do miocárdio num plano secundário.

Baseados no conceito emanado da nutrição miocárdica dos répteis a partir do sangue da cavidade ventricular<sup>3</sup>, há vinte anos utilizou-se o laser de CO<sub>2</sub> para abrir sinusóides artificiais no miocárdio durante a cirurgia cardíaca<sup>16, 17</sup>. No entanto, as complicações agudas eram um fator limitante<sup>17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31</sup>.

Em um estudo europeu de 22 pacientes, o procedimento de perfuração da parede ventricular de epicárdio a endocárdio, realizado após a cirurgia cardíaca, não demonstrou melhora significativa da perfusão segmentar aos 3 meses nem aos 6 meses verificada pelo Tálcio 201<sup>17</sup>. Somente dois estudos, um em 16 pacientes<sup>32</sup> e outro em 134 pacientes<sup>33</sup> submetidos a perfurações totais com laser de hólmio, apontaram em vários pacientes uma melhora segmentar quando foram avaliados pela cintilografia miocárdica.

Contudo, a lesão endocárdica controlada, obtida pela via femoral percutânea, é uma alternativa menos invasiva do que o procedimento cirúrgico. A via percutânea, se for comprovada segura e eficaz, pode ser aplicada rotineiramente nos laboratórios de cateterismo, no intuito de induzir a angiogênese em pacientes com angina refratária a outras condutas terapêuticas.

O procedimento percutâneo com o equipamento da Eclipse Surgical Technologies foi testado pela primeira vez no Miami Heart Institute e num centro italiano<sup>34</sup>. A criação de perfurações controladas em profundidade tem como objetivo estimular a formação de novos capilares, sinusóides artificiais ou fazer funcionais os sinusóides existentes não funcionantes. O mecanismo exato não é muito conhecido. Contudo, existem evidências anatomopatológicas tanto em animais como em humanos da presença de canais após a perfuração parcial com laser<sup>35, 36, 16, 14, 37, 38, 13, 39, 9, 12, 10</sup>. Sabe-se, agora, que pouco tempo após o procedimento, além do tecido granulomatoso de cicatrização, forma-se uma fina rede capilar<sup>36</sup>.

O estudo de Leizig e Stanford<sup>19</sup> mostra resultados similares ao estudo piloto na fase inicial e no seguimento dos seis meses. Trinta e quatro pacientes foram tratados com 8-15 perfurações em cada região isquêmica determinada pela cintilografia com Tálcio 201. Embora 17 pacientes apresentassem melhora da classe funcional de angina e da tolerância ao exercício



na bicicleta ergométrica aos seis meses, a cintilografia com Tálzio 201 não pôde determinar a melhora da perfusão miocárdica.

A presente amostra não utilizou a cintilografia com Tálzio 201 para demonstrar melhora da perfusão miocárdica a médio prazo, devido à sua baixa especificidade neste subgrupo de pacientes. Acredita-se que neste subgrupo de pacientes portadores de grave isquemia miocárdica existem numerosas variáveis fisiológicas que comprometem a avaliação da isquemia miocárdica, fazendo os métodos de determinação de perfusão miocárdica menos sensíveis e específicos do que o diagnóstico clínico de angina e de tolerância ao exercício. Com efeito, para corroborar o diagnóstico clínico de angina, o paciente preencheu independentemente um formulário *DASI* para descrever sintomas e a classe funcional de angina, antes do tratamento. O mencionado questionário sempre confirmou o diagnóstico do grau clínico de angina do cardiologista, na análise final.

Recentemente, foram reportados num resumo os resultados dos doze meses da amostra mencionada<sup>20</sup>. Os resultados confirmaram a melhora da classe funcional de angina e a melhora da tolerância ao exercício, contudo os resultados são mais expressivos aos seis meses do que aos doze meses, como aconteceu com nossos pacientes.

É importante observar que, apesar do decréscimo da dose de antianginosos a partir dos três meses, a classe funcional de angina teve queda, especialmente na avaliação dos seis meses, sugerindo um efeito independente do tratamento medicamentoso (Fig. 5).

O presente estudo constitui o primeiro realizado pela via percutânea com o sistema da Eclipse Surgical Technologies. A partir dele surgiram três projetos randomizados: o *PACIFIC*, o *DIRECT* e o *BELIEF*. O *PACIFIC*<sup>40</sup> (221 pacientes) comparou tratamento médico *versus* tratamento médico e perfurações endocárdicas das regiões isquêmicas. Mais recentemente, foi realizado o estudo randomizado, duplo cego *BELIEF* da Universidade de

Bergen, Noruega (ainda não publicado). Ambos confirmam alguns resultados do estudo pioneiro.

No estudo *PACIFIC* houve maior tolerância ao exercício no controle dos 12 meses nos pacientes tratados com o laser de hólmio pela via percutânea (média de 89,0 segundos) do que nos pacientes que receberam somente tratamento medicamentoso (média de 12,5 segundos) [P=0,008]. Quanto à classe funcional de angina, 34,1% do grupo experimental apresentaram angina igual ou menor à classe II em comparação ao grupo controle (13,0%).

No estudo *BELIEF*, 64% do grupo tratado com laser melhorou uma ou mais classes funcionais de angina em comparação ao grupo controle (38,0%) [P=0,006], enquanto que 41,0% do grupo tratado com laser melhorou dois ou mais graus de angina em comparação ao grupo controle (13%) [P=0,006]. O tempo de exercício até a dor anginosa aumentou 76 segundos no grupo experimental comparado ao grupo controle (12 segundos) [P <0,05].

Somente um estudo (*DIRECT*), não publicado, mostrou uma diferença não significativa entre o grupo que foi submetido a perfurações endocárdicas e o que não recebeu o tratamento, sugerindo um possível efeito placebo deste tratamento. Porém, o objetivo principal desse estudo era a avaliação de um sistema de mapeamento miocárdico e o cateter e a técnica empregada foi diferente à empregada em nosso estudo e à utilizada nos estudos *PACIFIC* e *BELIEF*. Especificamente, o diâmetro da ponta do cateter era de 300 micras, a energia utilizada nas perfurações de 2 Joules e o cateter não penetrou no endocárdio. Sabe-se, mediante estudos anteriores, que a interação entre o tecido e o laser pode ter implicações clínicas<sup>41, 42</sup>.

Os procedimentos deste trabalho foram realizados com pontas de cateter de 1600 micras, uma energia de 8 Joules por perfuração e a fibra ótica penetrou no endocárdio com cada pulso de laser.

Na revascularização transmiocárdica com laser após completar a cirurgia cardíaca<sup>43</sup>, existe uma perfuração completa da parede ventricular esquerda, de epicárdio a endocárdio. No tratamento pela via percutânea, a perfuração do miocárdio é parcial e vai de endocárdio a epicárdio<sup>44</sup>.

Da avaliação dos estudos observacionais<sup>45</sup> como o presente e da análise das investigações randomizadas, será possível definir definitivamente se esta técnica contribui para diminuir os sintomas de angina intratável, visando a reduzir os medicamentos antianginosos ou a dose deles, para melhorar a tolerância ao esforço e/ou para melhorar a capacidade funcional global deste subgrupo de pacientes.

Finalmente, ainda fica por definir se esta técnica é aplicável a outros subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com grave comprometimento da função ventricular ou se a destruição de vias neuroreceptoras durante a revascularização transmiocárdica completa<sup>46</sup> é igualmente responsável pela melhora dos sintomas de angina quando se aplica laser ao endocárdio pela via percutânea.

### **3.1 Limitações do estudo**

O presente trabalho foi realizado com uma amostra pequena, por tratar-se de uma primeira tentativa da aplicação da técnica de perfuração parcial do endocárdio pela via percutânea, sendo cada paciente seu próprio controle. Foram realizadas avaliações clínicas meticulosas durante doze meses. Estudos posteriores com amostras randomizadas confirmaram alguns dos resultados encontrados. Isso sugere que estudos com amostras pequenas e protocolos rigorosos podem refletir aqueles dos grandes estudos randomizados<sup>45</sup>.

## CONCLUSÕES

As observações realizadas após a aplicação transendocárdica do laser de hólmio em pacientes com angina refratária III-IV não elegíveis para angioplastia ou cirurgia e FE  $\geq$ 30% permitem concluir que (1) ocorreu melhora significativa da classe funcional de angina nos três períodos de acompanhamento; (2) houve uma redução significativa da dose de medicação antianginosa nos dois últimos períodos de observação; (3) ocorreu um incremento significativo do tempo em segundos na esteira rolante para atingir esforço submáximo aos 6 meses, perdendo sua significância estatística no controle de 12 meses; (4) não houve diferença estatisticamente significativa entre o momento basal e os outros períodos de controle quanto à fração de ejeção e o duplo produto, provavelmente, devido ao tamanho limitado da amostra.

Estudos randomizados e multicêntricos futuros deverão definir se essa técnica é aplicável a outros subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com grave comprometimento da função ventricular, ou se a destruição de vias neuroreceptoras, durante a revascularização transmiorcárdica completa, é igualmente responsável pela melhora dos sintomas de angina quando aplicamos perfurações a laser no endocárdio pela via percutânea.

## REFERÊNCIAS

1. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-957.
2. Teerlik JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852-1853.
3. Kohmoto T, Argenziano M, Yamamoto N et al. Assessment of transmural perfusion in alligator hearts. *Circulation* 1997; 95: 1585-1591.
4. Cavell, RM. The exercise treadmill test for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J La state Med Soc* 1995; 147: 197-201.
5. Bartone AS, D'Agostino D, Schena S, Rubini G, Viecca M et al. Instrumental validation of percutaneous transmural revascularization: follow-up data at 1 year. *Ann Thorac Surg* 2000 Sep 70: 1115-1118.
6. Bartone AS, D'Agostino D, Schena S, Rubini G, Brindicci P et al. Inflammatory response and angiogenesis after percutaneous transmural laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000 Sep 70: 1134-1138.
7. Kwon HM, Hong BK, Jang GJ, Kim Ds, Choi EY et al. Percutaneous transmural revascularization induces angiogenesis: a histologic and 3-dimensional micro computed tomography study. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 502-510.
8. Kohmoto T, DeRosa CM et al. Evidence of vascular growth associated with laser treatment of normal canine myocardium. *Ann Thorac Surg* 1998; 65 (5): 1360-1367.
9. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A et al. Does blood flow through Holmium:YAG transmural laser channels? *Ann Thoracic Surg* 1996; 61: 861-868.
10. Lutter G, Schwarzkopf J et al. Histologic findings of transmural laser channels after two hours. *Ann Thorac Surg* 1998; 65 (5): 1437-1439.

11. Malekan R, Reynolds C, Narula N et al. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization. A nonspecific response to injury. *Circulation* 1998; 98 (19 Suppl): II62-5; discussion II66.
12. Yamamoto N, Kohmoto T et al. Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (6): 1426-1433.
13. Fisher PE, Khomoto T, DeRosa CM et al. Histologic Analysis of Transmyocardial Channels: Comparison of CO<sub>2</sub> and Holmium: YAG Lasers. *Ann Thorac Surgery* 1997; 64: 466-472.
14. Gassler N, Wintzer H, Stubbe H et al. Transmyocardial laser revascularization: histological features in human non-responder myocardium. *Circulation* 1997; 95- 371-375.
15. Sen PK, Udawadia TE, Kinare SG et al. Transmyocardial acupuncture: a new approach to myocardial revascularization. *J Thoracic Cardiovas Surgery* 1965; 50: 181-189.
16. Mirhoseini M, Cayton MM, Shelgikar S, Fisher JC. Laser myocardial revascularization. *Lasers Surg Med* 1986; 6 (5): 459-461.
17. Milano A, Pratali S, Tartarini G et al. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. *Ann Thorac Surg* 1998; 65 (3): 700-704.
18. Allen KB, Dowling RD, Heimansohn DA et al. Transmyocardial revascularization utilizing a Holmium:YAG laser. *Eur J Cardiothorac Surg* 77 1998 Oct: 14 Suppl 1: S 100-104.
19. Abramov D, Bhatnagar G, Tamariz M et al. Current status of transmyocardial laser revascularization: review of the literature. *Can J Cardiol* 1999; 15 (3): 303-310.
20. Agarwal R, Ajit M, Kurian VM et al. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1999; 67 (2): 432-436.

21. Burns SM, Sharples LD, Tait S et al. The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J* 1999; 20 (1) 31-37.
22. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE et al. Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (4): 1021-1026.
23. Dowling RD, Petracek MR, Selinger SL et al. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation* 1998; 98 (19 Suppl): II73-II75; discussion II75-II76.
24. Trehan N, Mishra Y, Mehta Y et al. Transmyocardial laser as an adjunct to minimally invasive CABG for complete myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 66 (3): 1113-1118.
25. Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE et al. Improvement in inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography after transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 607-612.
26. Horvath KA, Mannting F, Cummings N et al. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thoracic Cardiovasc Surgery* 1996; 111: 1047-1053.
27. Vincent JG, Bardos P, Kruse J et al. End stage coronary disease treated with the transmyocardial CO<sub>2</sub> laser revascularization: A chance for the inoperable patient. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 1997; 11: 888-894.
28. Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Conger JL et al. Long-and-Short-Term Effects of Transmyocardial Laser Revascularization in Acute Myocardial Ischemia. *Lasers in Surgery and Medicine* 1997; 20: 6-14.
29. De Guzman BJ, Lautz DB, Chen FY et al. Thoracoscopic transmyocardial laser revascularization. *Ann Thoracic Surg* 1997; 64: 171-174.

30. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA et al. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thoracic Cardiovasc Surgery* 1996; 111: 791-799.
31. Horvath KA, Cohn LH, Denton CA et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 645-654.
32. Garcia Corrales F, Garcia Rubira JC, Donr JI et al. Transmyocardial revascularization with holmium laser. *Cardiology* 1998, Dec; 90 (3): 187-194.
33. Moosdorf R, Rybinsky L, Hoffken H, Funck RC, Maisch B. Transmyocardial laser revascularization in stable and unstable angina pectoris. *Herz* 1997; 22 (4) 198-204.
34. Galli M, Zerboni S, Polti A, Llambro M, Bonatti R et al. Percutaneous transmyocardial revascularization with holmium laser in patients with refractory angina: a pilot feasibility study. *G Ital Cardiol* 1999; Sep 29: 1020-1026.
35. Whittaker P, Rakusan K, Kloner RA. Transmural channels can protect ischemic tissue. Assessment of long-term myocardial response to laser-and-needle-made channels. *Circulation* 1996 Jan 1; 93 (1): 143-152.
36. Domkowski PW, Biswas SS, Steenbergen C, Lowe JE Histological evidence of angiogenesis 9 months after transmyocardial laser revascularization. *Circulation*. 2001; 103: 469-471.
37. Krabatsch T, Schaper F, Leder C et al. Histological findings after transmyocardial laser revascularization. *J Card Surg* 1996; 11 (5): 326-331.
38. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA et al. Transmyocardial laser revascularization: anatomic evidence of long-term channel patency. *Texas Heart Institute Journal* 1994; 21: 220-224.
39. Burkoff D, Fisher PE, Apfelbaum M et al. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 41/2 weeks." *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1532-1534.



40. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR et al. Percutaneous transmyocardial laser revascularization for severe angina: the *PACIFIC* randomised trial. Potential class improvement from intramyocardial channels. *Lancet* 2000 Nov 18; 356 (9243) 1705-1710.
41. Jansen ED, Frenz M, Kadipasaoglu KA et al. Laser-tissue interaction during transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 640-647.
42. Myers J, Osterle SN, Jones J, Burkoff D. Do transmyocardial and percutaneous laser revascularization induce silent ischemia? An assessment by exercise testing. *Am Heart J* 2002; Jun 143: 1052-1057.
43. Trehan N, Mishra M, Kohli VM et al. Transmyocardial laser revascularization as an adjunct to CABG. *Indian Heart Journal* 1996; 48: 381-388.
44. Kim CB, Kesten R, Javier M et al. Percutaneous method of laser transmyocardial revascularization. *Catheter Cardiovasc Diagnosis* 1997; 40: 223-228.
45. Concato J, Shah N, Horwitz R. Randomized, controlled trials, observational studies and hierarchy of research designs. *N Eng J Med* 2000; 342: 1887-1892.
46. Beek JF, van der Sloot JAP, Huikeshoven M, Verbere HJ, van Eck-Smit BLF et al. Cardiac denervation after clinical transmyocardial laser revascularization: Short-term and long-term iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanide scintigraphic evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 517-524.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1**

**TESE EM INGLÊS**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA-CARDIOLOGIA**

**REFRACTORY ANGINA IMPROVEMENT AFTER  
PARTIAL PERFORATION OF THE ENDOCARDIUM  
WITH HOLMIUM:YAG LASER**

**JORGE BEJARANO GANDARILLA**

**PhD THESIS**

**PORTO ALEGRE**

**2005**

## LIST OF TABLES

<b>TABLE I</b> - Baseline clinical findings of patients submitted to partial holmium laser percutaneous perforation (n=13).....	43
<b>TABLE II</b> - Comparison of the variables: angina class (CCAS), dose of antianginal medication, ejection fraction, time of sub-maximal effort (Naughton) and double product from baseline to 3, 6 and 12 months after partial endocardial holmium laser perforation to stimulate neoangiogenesis.....	50

## LIST OF FIGURES

<b>FIGURE 1</b> - Eclipse Surgical Technologies equipment kit used for holmium laser delivery to the endocardium.....	45
<b>FIGURE 2</b> - The 8F holmium laser percutaneous catheter being delivered to the endocardial apex through an extra-stiff (0,038”) Amplatz j-tipped guidewire.....	46
<b>FIGURE 3</b> - The <i>Slimflex</i> optical fiber partially penetrating the endocardium during laser delivery.....	47
<b>FIGURE 4</b> - Graphical representation of the modifications observed in the analyzed variables.....	52
<b>FIGURE 5</b> - Behavior of angina functional class and medication dosage after partial percutaneous endocardial channeling with holmium laser.....	53

## **SUMMARY**

LIST OF TABLES.....	36
LIST OF FIGURES.....	37
ABSTRACT.....	40
INTRODUCTION.....	41
1. PATIENTS AND METHODS.....	42
1.1 Hypothesis.....	42
1.2 Patients.....	42
1.3 Study protocol.....	44
1.4 Percutaneous procedure, equipment used and channeling technique.....	44
1.5 Follow-up.....	47
1.6 Statistical analysis.....	48
2. RESULTS.....	49
2.1 Baseline clinical characteristics.....	49
2.2 Overall results.....	49
2.3 Three-month follow-up.....	51
2.4 Six-month follow-up.....	51
2.5 One year follow-up.....	53

	39
3. DISCUSSION.....	54
3.1 Study limitations.....	58
CONCLUSION.....	59
REFERENCES.....	60

## ABSTRACT

**Objective** - To assess the effect of the endocardial application of the Holmium:YAG laser on the ischemic regions upon patient symptoms, exercise tolerance, double product, dosage of anti-anginals and ejection fraction.

**Methods** - Thirteen patients ( $66.10 \pm 12$  years) not eligible for angioplasty or surgery with refractory angina class III-IV and with ejection fraction of  $43.4 \pm 7.8\%$  underwent 30-40 percutaneous endocardial laser channels in targeted ischemic regions, as determined by 201 Thallium stress scintigraphy. The Holmium:YAG delivery system creates partial thickness channels (5-6 mm) with the catheter-based percutaneous delivery system. Global statistical evaluation at 3, 6, and 12 months was done using one way ANOVA, as well as the method proposed by Bonferroni.

**Results** - All procedures were successful. Variables analyzed at baseline (B), 3, 6 and 12 months (M) were, respectively: angina (CCAS)  $3.5 \pm 0.5$ ;  $2.2 \pm 0.4$ ;  $1.7 \pm 0.5$ ;  $2.0 \pm 0.7$  ( $P < 0.001$ ); Naughton's submaximal stress test (seconds)  $374 \pm 133$  (B);  $518 \pm 121$  (6M) [ $P < 0.05$ ];  $428 \pm 132$  (12M) [ $P = 0.029$ ]; antianginals (mg/day)  $204.8 \pm 72.5$ ;  $204.8 \pm 72.5$ ;  $137.9 \pm 66.1$ ;  $121.7 \pm 32.7$  (0.078); LVEF (%)  $43.4 \pm 7.8$  (B);  $49.0 \pm 6.9$  (6M) [ $P = 0.081$ ] and double product (x 1000)  $16.2 \pm 3.4$  (B);  $17.8 \pm 4.4$  (6M);  $17.5 \pm 4.4$  (12M) [ $P = 0.25$ ].

**Conclusion** - Our data suggests that, in refractory angina patients not eligible for angioplasty or surgery with an EF  $\geq 30\%$ , the percutaneous application of Holmium:YAG laser on the ischemic endocardium significantly improves angina and exercise tolerance, despite the reduction of antianginals.

**KEY WORDS:** Percutaneous Coronary Intervention, Refractory Angina, Myocardial Revascularization, Holmium:YAG Laser



## INTRODUCTION

The number of patients with myocardial ischemia who are not eligible for percutaneous intervention or CABG is constantly increasing. Most of these patients, who are refractory to medical treatment, will inexorably develop cardiac failure, and account for almost half a million new admissions per year, in the USA alone<sup>1</sup>.

It is estimated that about a million hospitalizations are due to cardiac failure. The physiopathological mechanism that explains this unfortunate fate is the systolic dysfunction of the myocardium due to Ischemic Cardiomyopathy (ICM). ICM is responsible for approximately 50% of the episodes of systolic dysfunction in cardiac failure patients<sup>2</sup>. In addition, we should keep in mind that there are other causes of systolic dysfunction (like systemic hypertension, heart valve disease, and alcoholic cardiomyopathy) associated to ICM<sup>1</sup>.

The idea of the direct myocardial perfusion, from the left chamber blood, is more than 30 years old<sup>3</sup>, and was originally conceived based on the reptiles' direct myocardial perfusion, through the intramyocardial channels. The intramyocardial channels transfer blood directly from the ventricular chamber to the myocardium.

The purpose of this study is to verify the acute and mid-term effects after the endocardial percutaneous holmium laser application, in patients with non-severe left ventricular function and class III-IV angina refractory to medical, percutaneous or surgical treatment.

## **1 PATIENTS AND METHODS**

### **1.1 Hypothesis**

The percutaneous application of Holmium:YAG (holmium) laser to the ischemic endocardium will temporarily or permanently improve the angina symptoms, exercise tolerance and decrease the intake of antianginal medications as a result of the neovascularization triggered by the endocardial lesion.

### **1.2 Patients**

This is a report on a feasibility study (a Pilot Study) about 13 patients treated with the Eclipse Percutaneous Myocardial Revascularization (PTMR) holmium laser system from August 1998 to January 1999 with a follow-up until February of 2000 (Tab. I). The study protocol included patients with severe angina (class III-IV), not eligible for percutaneous or surgical revascularization and refractory to medical treatment. Myocardial ischemia was proven not only clinically, but also objectively, through 201-Thallium scintigraphy.

Functional class was evaluated by the Canadian Cardiovascular Society Angina Scale (CCAS), and also by the patient completion of the Duke Activity Scale Index (DASI). Exercise tolerance was evaluated according to a modified-Bruce protocol (the Naughton Stress Test)<sup>4</sup>. Antiangina medications were discontinued 24 hours before the stress test. Doppler echocardiography was used to rule out ejection fraction below 30%, left ventricular

wall thickness below 9 mm, intracavitary thrombus and/or a compromised aortic valve. Patients suffering acute myocardial infarction were also excluded.

The study was approved by the Medical Executive Committee for Research Projects and by the Institutional Review Board for patient's rights. All patients signed an informed consent.

**Tab. I.** Baseline clinical findings of patients submitted to partial holmium laser percutaneous perforation (n=13)

<b>Clinical findings</b>	<b>%</b>
Men	84.6
Age (years)	69.08±2.2
Ejection fraction	43.38±7.8
Previous angioplasty	76.9
Previous myocardial	61.5
Previous open heart	76.9
Systemic hypertension	61.0
Smoking	53.0
Family history for CAD	46.0
Diabetes Mellitus	30.0
Hyperlipidemia	30.0

### **1.3 Study Protocol**

The Spect Thallium Stress Test under the Naughton protocol<sup>4</sup> determined the ischemic region to be treated.

Specific (DASI) questionnaires, which were filled out by the patients and the cardiologist's anamnesis determined the angina functional class before enrollment. Only patients with angina class III-IV were included.

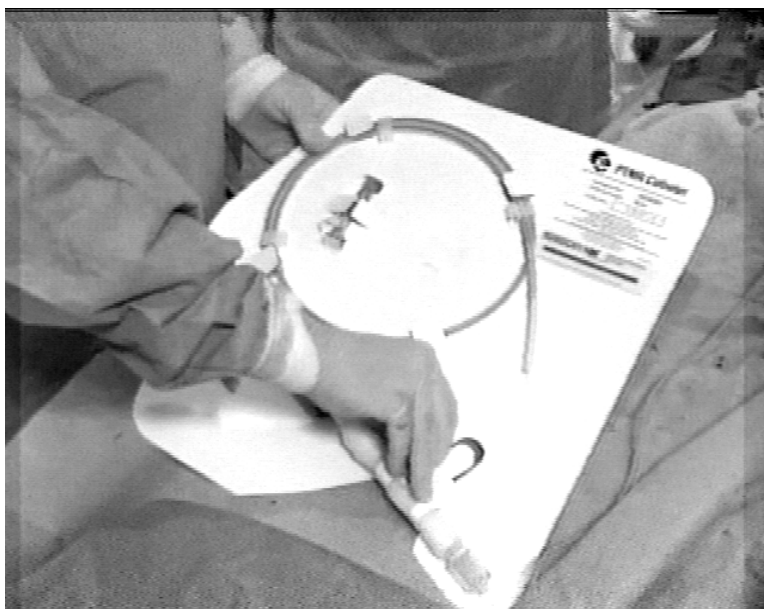
The patient's symptoms at the 3-month follow-up determined if a patient needed change in medication. Antianginal medication was discontinued or its dosage decreased at this visit.

In order to track the laser channels in the targeted regions, the cardiac silhouette was drawn in two or three projections, in end-diastole, on clear acetate overlays on a fluoroscopic monitor. Each laser channel, confirmed by the extra R wave on the electrocardiogram, was marked on these sheets to achieve between 30-40 channels.

### **1.4 Percutaneous procedure, equipment used and channeling technique**

The holmium laser energy was produced by the TMR2000 system (Eclipse Surgical Technologies, Sunnyvale, CA, USA) and transmitted by the 8F PTMR catheter made by the same company (Fig. 1).

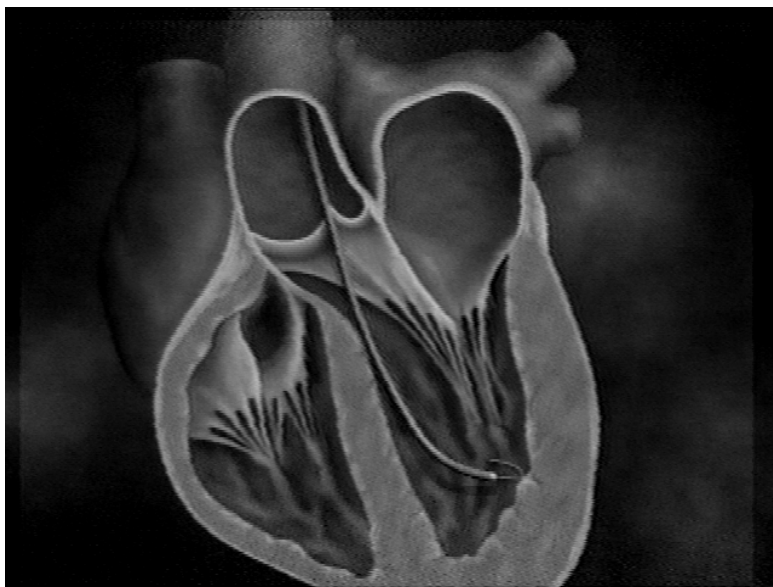
**Fig. 1.** Eclipse Surgical Technologies equipment kit used for e  
holmium laser delivery to the endocardium  
Courtesy of Eclipse Surgical Technologies



The approach is similar to a cardiac catheterization. A 9F sheath was used to access the femoral artery. In addition, an 8F sheath was inserted into the femoral vein for medications, pacemaker and/or other needs. Following 7000 IU of IV Heparin, a pigtail catheter was advanced through a floppy wire. Once left ventricle (LV) end diastolic pressures were obtained, a left ventriculogram in the RAO-30 projection was performed to treat the inferior wall, in the LAO-45 projection to treat the inferior and lateral wall, and in the lateral projection to treat the anterior wall. An activated clotting time (ACT) of at least 280 seconds was followed during the procedure. We then proceeded to exchange the pigtail for the PTMR delivery catheter (Fig. 2) through an extra stiff (0.038") Amplatz j-tipped guidewire (Cook, Inc. Bloomington, Indiana, USA).

**Fig. 2.** The 8F holmium laser percutaneous catheter being delivered to the endocardial apex through an extra-stiff (0.038”) Amplatz j-tipped guidewire

Courtesy of Eclipse Surgical Technologies

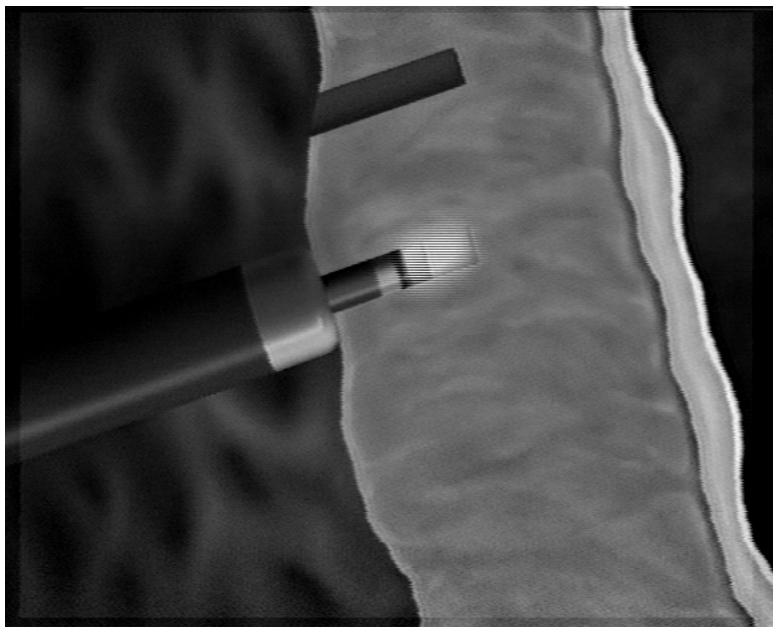


Once the deflectable PTMR catheter was positioned in the LV apex, the guidewire was withdrawn, air was aspirated, saline infusion was initiated through the PTMR catheter and the catheter tip was positioned in the region that needed to be lased. After calibration, we advanced the laser fiber (*SlimFlex*) from the mark located on the catheter tip, proceeded to touch the endocardium and pushed the pedal delivering 3 consecutive laser pulses at the same time (Fig. 3). The basal region of the endocardium, the septum, and areas of akinesis were not lased. Each ischemic endocardial surface received between 30-40 laser channels.

The study protocol required post procedure LV grams to identify any potential perforation. An echocardiogram was performed if there was any question about perforation. Patients were discharged the next day if there were no complications.

**Fig. 3.** The *Slimflex* optical fiber partially penetrating the endocardium during the holmium laser delivery

Courtesy of Eclipse Surgical Technologies



### **1.5 Follow-up**

Patients were clinically evaluated at 3, 6 and 12 months after the procedure, including physical examination, an echocardiogram and the Naughton Stress Test, except for the 3-month visit, when a clinical evaluation was done.

## 1.6 Statistical analysis

Quantitative data was presented as mean  $\pm$  standard deviation. Differences among the groups were tested with the analysis of variance (one way ANOVA) followed by the method proposed by Bonferroni if the latter were significant. The level of significance adopted was of  $\alpha=0.05$ . Data was processed with the assistance of the SPSS software, version 11.0.



## **2 RESULTS**

### **2.1 Baseline clinical characteristics**

Eighty-three percent of the patients were male; mean age was  $66.10 \pm 12$  years old (range 42-83), whereas 70% had previous angioplasty, 61% previous myocardial infarction, and 77% previous CABG. All patients (100%) were in angina class III-IV ( $3.5 \pm 0.5$ ). Mean ejection fraction was  $43.4 \pm 7.8\%$ . Mean exercise tolerance time assessed by a modified Bruce protocol (Naughton) was  $374 \pm 133$  seconds. Mean double product was  $16.2 \pm 3.4$  (x 1000). All patients were at full medication regimen. Mean antianginals (mg/day) was  $204.8 \pm 72.5$ . Prevalent risk factors were hypertension (61%), smoking (53%), hyperlipidemia (30%) and diabetes mellitus (30%).

### **2.2 Overall results**

This study reports the clinical outcomes of 13 patients treated at the Miami Heart Institute. Procedure success was 100%. Two patients had pericardial effusion (identified with protocol-required echocardiography) without clinical sequelae. Hospitalization was not prolonged for any patient.

**Tab. II.** Comparison of variables: angina class (CCAS), dose of antianginal medication, ejection fraction, time of submaximal effort (Naughton) and double product from baseline to 3, 6 and 12 months after partial endocardial holmium laser perforation to stimulate neoangiogenesis

Variable	Basal	3 m	6 m	12 m	P <sup>1</sup>
Angina class (CCAS)	3.5±0.52	2.2±0.4	1.7±0.5	2.0±0.7	<0.001 <sup>2</sup>
Antianginals (mg/day)	204.8±72	204.8±72	137.9±66	121.7±33	0.016 <sup>3</sup>
Ejection fraction (%)	43.4±7.8	–	49.0±6.9	–	0.081
Submaximal effort (s)	374±133	–	518±124 <sup>4</sup>	428±132	0.029
Double product (x1000)	16.2±3.4	–	17.8±4.4	17.5±4.4	0.253

Data is shown as mean ± standard deviation; CCAS: *Canadian Cardiovascular Angina Scale*; (1) statistical significance by analysis of variance (ANOVA); (2) baseline shows statistically significant differences from subsequent evaluations ( $P < 0.05$ , Bonferroni); (3) significant reduction of the dose of antianginal drugs at 6 and 12 monthsh (Naughton); (4) statistical significance only between sub-maximal treadmill effort at baseline and sub-maximal treadmill effort at 6 months ( $P < 0.05$ , Bonferroni).

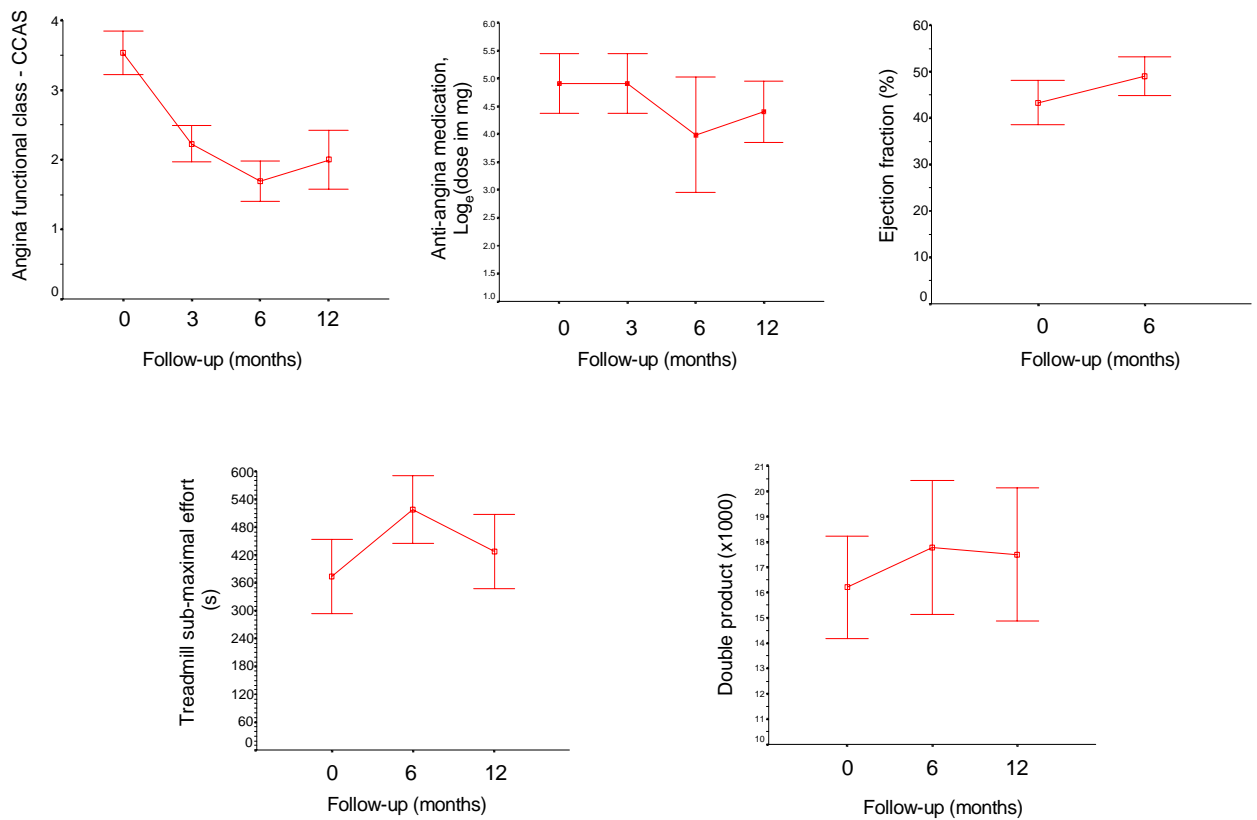
### **2.3 Three-month follow-up**

No patient was in angina class III-IV. Mean angina class was  $2.2\pm 0.4$  from  $3.5\pm 0.5$  at baseline ( $P<0.05$ ). Antianginals and/or dosage of antianginals were reduced according to the angina functional class improvement.

### **2.4 Six-month follow-up**

No patient presented angina class III-IV. Mean angina class was  $1.7\pm 0.5$  from  $3.5\pm 0.5$  at baseline ( $P<0.001$ ) and from  $2.2\pm 0.4$  at 3 months ( $P<0.05$ ). Mean ejection fraction improved to  $49.0\pm 6.9\%$  from  $43.4\pm 7.8\%$  at baseline ( $P=0.081$ ). Exercise tolerance time improved to  $518\pm 121$  seconds from  $374\pm 133$  seconds at baseline ( $P<0.05$ ). Double product improved to  $17.8\pm 4.4$  (x 1000) from  $16.2\pm 3.4$  (x 1000) at baseline ( $P=0.25$ ). Antianginals dosage was reduced from (mg/day)  $204.8\pm 72.5$  at 3 months to  $137.9\pm 66.1$  at 6 months ( $P=0.01$  by Friedman's non-parametric ANOVA).

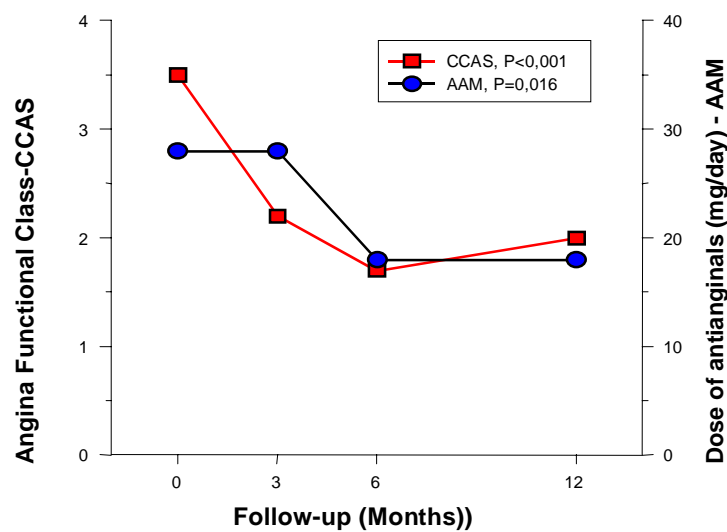
**Fig. 4.** Graphical representation of the modifications observed in the analyzed variables



## 2.5. One-year follow-up

One patient had a pacemaker implanted. No patient presented angina class IV. Mean angina class improved to  $2.0 \pm 0.7$  from  $3.5 \pm 0.5$  ( $P < 0.01$ ) at baseline. Exercise tolerance time increased to  $428 \pm 132$  seconds from  $374 \pm 133$  seconds at baseline ( $P = 0.029$ ). Double product improved to  $17.5 \pm 4.4$  (x 1000) from  $16.2 \pm 3.4$  at baseline ( $P = 0.25$ ). Antianginal dosage was reduced from (mg/day)  $204.8 \pm 72.5$  at baseline to  $121.7 \pm 32.7$  at one year ( $P = 0.01$  by Friedman's non-parametric ANOVA). When we apposed the medication dosage course over the angina symptoms behaviour for the study period, we observed that they followed a similar path (Fig. 5).

**Fig. 5.** Behaviour of angina functional class and medication dose after partial percutaneous endocardial channeling with holmium laser



Medication was reduced after angina class evaluation at 3 months from baseline. Observe the additional angina class improvement despite the medication reduction.

### 3 DISCUSSION

Our study is based on the hypothesis by which a myocardial injury may initiate an inflammatory response, followed by neovascularization and consequently by a relief of the regional ischemia<sup>5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>.

We assessed five clinical variables at 3, 6, and 12 months after percutaneous treatment of the endocardium with a holmium PTMR laser catheter in patients with refractory angina pectoris.

"Cardiac acupuncture" was performed in the canine heart more than 30 years ago<sup>15</sup>. Needle punctures perforated the left ventricular free wall to create channels that conducted oxygenated blood from the left ventricle. However, the initiation of coronary artery bypass surgery stalled the research on this technique.

Following the same concept, Percutaneous Myocardial Revascularization (PTMR or PMR) was born as a technique based on the myocardial perfusion of reptiles<sup>3</sup>, directly from the ventricular cavity, through the endocardium and transmural sinusoids. Twenty years ago<sup>16, 17</sup>, studies in humans used the CO<sub>2</sub> laser to open up artificial sinusoids during cardiac surgery. Clinical feasibility for the holmium laser was demonstrated in patients submitted to cardiac surgery, but acute complications were a limiting factor<sup>17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31</sup>.

For instance, a European study performed during cardiac surgery showed a non-significant improvement in segmental perfusion at 3 and 6 months in 22 patients assessed

with 201-Thallium<sup>17</sup>. Only two studies, one on 16 patients<sup>32</sup> and another about 134 patients<sup>33</sup>, using nuclear scanning showed improved segmental perfusion in several patients after CABG and laser myocardial revascularization.

The percutaneous approach, through the femoral artery, is a less invasive technique than the surgical approach. The pilot studies using the percutaneous femoral approach with the Eclipse equipment were done at the Miami Heart Institute and by European investigators<sup>34</sup>. These depth-controlled channels are intended to stimulate the growth of new capillaries, artificial sinusoids or to make the existing sinusoids functional. The exact mechanism is unknown; however, we have anatomic-pathological evidence of the presence of endocardial channels in animals as well as in humans<sup>9,10,12,13,14,35, 36,37,38,39</sup>. We now know that shortly after the procedure, besides a granulomatous healing tissue, a fine capillary net develops<sup>36</sup>.

Acute and six-month clinical outcomes from the Leizig and Stanford study<sup>19</sup> show results similar to the Miami Pilot Study. Thirty-four patients had 8-15 channels created in each ischemic region, confirmed by 201-Thallium scintigraphy. Six-month outcomes for 17 patients showed improvement in angina class, exercise tolerance (symptom-limited bicycle ergometer test), but Thallium scintigraphy failed to show improvement in myocardial perfusion.

While angina class and exercise tolerance outcomes showed similar improvement as compared to our cohort, we opted not to evaluate long-term myocardial perfusion with 201-Thallium because of its low sensitivity and specificity in this patient subset. We believe that this patient subset with severe ischemic disease is subject to various physiological variables which may mislead the evaluation of the myocardial perfusion. The evaluation of cardiac ischemia with perfusion methods is less sensitive than the clinical assessment of angina and

exercise tolerance. In fact, to reinforce the physician assessment of angina, an independent questionnaire, the Duke Activity Scale Index (DASI), was filled out by the patient before the procedure. The DASI questionnaire confirmed in all cases the angina class evaluation performed by the physician.

Recently, it was reported in a twelve-month follow-up<sup>20</sup> an improvement in angina class and exercise tolerance after laser treatment, however, the results were not as outstanding as in the 6 month-follow-up, as we are reporting for our cohort.

Of note is that, in our study, despite the decrease of the antianginals at the 3-month follow-up, the angina class behavior matched the course of the response to medication intake (Fig. 5), which suggests the influence of the holmium laser endocardial treatment.

The present study, which was the first percutaneous treatment with the Eclipse PTMR catheter in the USA, was followed by three important randomized studies, which compared maximal medical therapy versus percutaneous endocardial channeling.

The *PACIFIC*<sup>40</sup> study (221 patients) was a randomized, multi-center study completed at 11 U.S. centers and 1 UK center compared medical management versus partial endocardial perforations of ischemic regions. The *BELIEF* study was a randomized, double-blind protocol completed at two centers in Norway and is not yet published. Both studies confirmed some of our results.

The *PACIFIC* study showed better exercise tolerance at 12-month follow-up for the endocardial holmium laser treatment group (mean 89,0 seconds) than for patients with just medical management (mean 12,5 seconds) [P=0,008]. As for angina class, 34,1% of the experimental group showed angina class II or less in comparison to the control group (13,0%).



In the *BELIEF* study, 64% of the holmium laser group improved 1 or more angina classes in comparison to the control group (38,0%) [P=0,006], and 41,0% of the laser group improved 2 or more angina classes in comparison to the control group (13%) [P=0,006]. The time to chest pain increased 76 seconds in the experimental group as compared to the control group (12 seconds) [P <0,05].

Only one study (*DIRECT*), still not published, showed a non-significant difference between the group treated with endocardial perforations and the group not submitted to endocardial perforations, suggesting a potential placebo effect of this treatment. However, the purpose of the *DIRECT* study was the evaluation of a myocardial mapping system. In addition, the catheters used during the procedures and the technique were not the same used in the pilot study nor the *PACIFIC* or the *BELIEF* studies. Specifically, the PTMR catheter tips used in the *DIRECT* study had a diameter of 300 micra, the energy delivered to the endocardium was 2 Joules, and the optical fiber did not penetrate the endocardium.

The patient subset that we are reporting was performed with catheter tip diameters of 1600 micra, 8-Joule holmium laser pulses and the *Slimflex* optical fiber penetrated the endocardium with each laser pulse.

Whereas the transmural laser revascularization as an adjunct to CABG<sup>41</sup> requires a total perforation of the myocardial wall, from epicardium to endocardium, the percutaneous procedure<sup>42</sup> performed in our study involved a partial perforation of the free ventricular wall, from endocardium to epicardium. We now know that the effects of the laser energy upon the myocardial tissue may have clinical implications<sup>43, 44</sup>.

Finally, with the evaluation of the observational studies<sup>45</sup> and randomized studies, we will be able to determine if this technique contributes to improve angina class, to decrease antiangina medications, to improve exercise tolerance and global cardiac function. We also

need to further evaluate this treatment in patients with severe left ventricular dysfunction and if the neuroreceptor destruction during the complete transmural revascularization (from epicardium to endocardium during CABG)<sup>46</sup> may be applied to the angina improvement after the percutaneous approach (partial perforation from endocardium to epicardium).

### **3.1 Study limitations**

This research study was performed with a small number of patients because it was the first attempt to apply the holmium laser to the endocardium through the percutaneous approach. Each patient served as its own control. Careful clinical evaluations were undertaken at 3, 6 and 12 months after the procedure. Randomized studies that followed this attempt confirmed some of the findings met during the pilot study. This proves that investigations done with small samples, if rigorously conducted, may result in outcomes that reflect the large randomized trials<sup>45</sup>.

## **CONCLUSION**

The partial percutaneous perforation of the endocardium with the holmium laser catheter in patients with refractory angina (class III/IV) and left ventricular ejection fraction  $\geq 30\%$  not eligible for angioplasty or surgery significantly improves the angina functional class and exercise tolerance at the 6 and 12-month follow-up, as well as a reduction of the dose of antianginals. The left ventricular ejection fraction and the double product improvement during the study period did not reach statistical significance possibly due to a small sample size.

## REFERENCES

1. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-957.
2. Teerlik JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852-1853.
3. Kohmoto T, Argenziano M, Yamamoto N et al. Assessment of transmyocardial perfusion in alligator hearts. *Circulation* 1997; 95: 1585-1591.
4. Cavell, RM. The exercise treadmill test for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J La state Med Soc* 1995; 147: 197-201.
5. Bartone AS, D'Agostino D, Schena S, Rubini G, Viecca M et al. Instrumental validation of percutaneous transmyocardial revascularization: follow-up data at 1 year. *Ann Thorac Surg* 2000 Sep 70: 1115-1118.
6. Bartone AS, D'Agostino D, Schena S, Rubini G, Brindicci P et al. Inflammatory response and angiogenesis after percutaneous transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000 Sep 70: 1134-1138.
7. Kwon HM, Hong BK, Jang GJ, Kim Ds, Choi EY et al. Percutaneous transmyocardial revascularization induces angiogenesis: a histologic and 3-dimensional micro computed tomography study. *J Korean Med Sci* 1999; 14: 502-510.
8. Kohmoto T, DeRosa CM et al. Evidence of vascular growth associated with laser treatment of normal canine myocardium. *Ann Thorac Surg* 1998; 65 (5): 1360-1367.
9. Kohmoto T, Fisher PE, Gu A et al. Does blood flow through Holmium:YAG transmyocardial laser channels? *Ann Thoracic Surg* 1996; 61: 861-868.
10. Lutter G, Schwarzkopf J et al. Histologic findings of transmyocardial laser channels after two hours. *Ann Thorac Surg* 1998; 65 (5): 1437-1439.

11. Malekan R, Reynolds C, Narula N et al. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization. A nonspecific response to injury. *Circulation* 1998; 98 (19 Suppl): II62-5; discussion II66.
12. Yamamoto N, Kohmoto T et al. Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (6): 1426-1433.
13. Fisher PE, Khomoto T, DeRosa CM et al. Histologic Analysis of Transmyocardial Channels: Comparison of CO<sub>2</sub> and Holmium: YAG Lasers. *Ann Thorac Surgery* 1997; 64: 466-472.
14. Gassler N, Wintzer H, Stubbe H et al. Transmyocardial laser revascularization: histological features in human non-responder myocardium. *Circulation* 1997; 95- 371-375.
15. Sen PK, Udawadia TE, Kinare SG et al. Transmyocardial acupuncture: a new approach to myocardial revascularization. *J Thoracic Cardiovas Surgery* 1965; 50: 181-189.
16. Mirhoseini M, Cayton MM, Shelgikar S, Fisher JC. Laser myocardial revascularization. *Lasers Surg Med* 1986; 6 (5): 459-461.
17. Milano A, Pratali S, Tartarini G et al. Early results of transmyocardial revascularization with a holmium laser. *Ann Thorac Surg* 1998; 65 (3): 700-704.
18. Allen KB, Dowling RD, Heimansohn DA et al. Transmyocardial revascularization utilizing a Holmium:YAG laser. *Eur J Cardiothorac Surg* 77 1998 Oct: 14 Suppl 1: S 100-104.
19. Abramov D, Bhatnagar G, Tamariz M et al. Current status of transmyocardial laser revascularization: review of the literature. *Can J Cardiol* 1999; 15 (3): 303-310.
20. Agarwal R, Ajit M, Kurian VM et al. Transmyocardial laser revascularization: early results and 1-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1999; 67 (2): 432-436.

21. Burns SM, Sharples LD, Tait S et al. The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J* 1999; 20 (1) 31-37.
22. Hughes GC, Landolfo KP, Lowe JE et al. Perioperative morbidity and mortality after transmyocardial laser revascularization: incidence and risk factors for adverse events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (4): 1021-1026.
23. Dowling RD, Petracek MR, Selinger SL et al. Transmyocardial revascularization in patients with refractory, unstable angina. *Circulation* 1998; 98 (19 Suppl): II73-II75; discussion II75-II76.
24. Trehan N, Mishra Y, Mehta Y et al. Transmyocardial laser as an adjunct to minimally invasive CABG for complete myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 66 (3): 1113-1118.
25. Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE et al. Improvement in inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography after transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 607-612.
26. Horvath KA, Mannting F, Cummings N et al. Transmyocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thoracic Cardiovasc Surgery* 1996; 111: 1047-1053.
27. Vincent JG, Bardos P, Kruse J et al. End stage coronary disease treated with the transmyocardial CO<sub>2</sub> laser revascularization: A chance for the inoperable patient. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 1997; 11: 888-894.
28. Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Conger JL et al. Long-and-Short-Term Effects of Transmyocardial Laser Revascularization in Acute Myocardial Ischemia. *Lasers in Surgery and Medicine* 1997; 20: 6-14.
29. De Guzman BJ, Lautz DB, Chen FY et al. Thoracoscopic transmyocardial laser revascularization. *Ann Thoracic Surg* 1997; 64: 171-174.

30. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA et al. Transmyocardial laser revascularization: clinical experience with twelve-month follow-up. *J Thoracic Cardiovasc Surgery* 1996; 111: 791-799.
31. Horvath KA, Cohn LH, Denton CA et al. Transmyocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmyocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 645-654.
32. Garcia Corrales F, Garcia Rubira JC, Donr JI et al. Transmyocardial revascularization with holmium laser. *Cardiology* 1998, Dec; 90 (3): 187-194.
33. Moosdorf R, Rybinsky L, Hoffken H, Funck RC, Maisch B. Transmyocardial laser revascularization in stable and unstable angina pectoris. *Herz* 1997; 22 (4) 198-204.
34. Galli M, Zerboni S, Polti A, Llambro M, Bonatti R et al. Percutaneous transmyocardial revascularization with holmium laser in patients with refractory angina: a pilot feasibility study. *G Ital Cardiol* 1999; Sep 29: 1020-1026.
35. Whittaker P, Rakusan K, Kloner RA. Transmural channels can protect ischemic tissue. Assessment of long-term myocardial response to laser-and-needle-made channels. *Circulation* 1996 Jan 1; 93 (1): 143-152.
36. Domkowski PW, Biswas SS, Steenbergen C, Lowe JE Histological evidence of angiogenesis 9 months after transmyocardial laser revascularization. *Circulation*. 2001; 103: 469-471.
37. Krabatsch T, Schaper F, Leder C et al. Histological findings after transmyocardial laser revascularization. *J Card Surg* 1996; 11 (5): 326-331.
38. Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA et al. Transmyocardial laser revascularization: anatomic evidence of long-term channel patency. *Texas Heart Institute Journal* 1994; 21: 220-224.
39. Burkoff D, Fisher PE, Apfelbaum M et al. Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 41/2 weeks." *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1532-1534.

40. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N, Resar J, Ramee SR et al. Percutaneous transmyocardial laser revascularization for severe angina: the *PACIFIC* randomised trial. Potential class improvement from intramyocardial channels. *Lancet* 2000 Nov 18; 356 (9243) 1705-1710.
41. Trehan N, Mishra M, Kohli VM et al. Transmyocardial laser revascularization as an adjunct to CABG. *Indian Heart Journal* 1996; 48: 381-388.
42. Kim CB, Kesten R, Javier M et al. Percutaneous method of laser transmyocardial revascularization. *Catheter Cardiovasc Diagnosis* 1997; 40: 223-228.
43. Jansen ED, Frenz M, Kadipasaoglu KA et al. Laser-tissue interaction during transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 640-647.
44. Myers J, Osterle SN, Jones J, Burkoff D. Do transmyocardial and percutaneous laser revascularization induce silent ischemia? An assessment by exercise testing. *Am Heart J* 2002; Jun 143: 1052-1057.
45. Concato J, Shah N, Horwitz R. Randomized, controlled trials, observational studies and hierarchy of research designs. *N Eng J Med* 2000; 342: 1887-1892.
46. Beek JF, van der Sloot JAP, Huikeshoven M, Verbere HJ, van Eck-Smit BLF et al. Cardiac denervation after clinical transmyocardial laser revascularization: Short-term and long-term iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanide scintigraphic evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 517-524.



## ANEXO 2

### Agenda de avaliações clínicas dos pacientes incluídos no protocolo do estudo

---

<b>Protocolo de avaliações</b>	<b>Base</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>
História e exame físico	X	X	X	X
Eletrocardiograma	X	X	X	X
Questionário DASI	X			
Cintilografia	X			
Ecocardiograma	X		X	X
Teste de Naughton	X		X	X
Ventriculografia	X			
Tratamento com laser	X			
Enzimas miocárdicas	X			
Alteração da medicação		X	X	

---

## ANEXO 3

### QUESTIONÁRIO DASI

Patient # \_\_\_\_\_ Miami Heart Institute

Patient Name \_\_\_\_\_

#### DASI Survey

This set of questions is about any physical limitations you might have at the present time. For each question, please rate whether you can do one or more of the activities without difficulty, with some difficulty, or you can't do it. If you have never done an activity or don't usually do it, answer "I don't do it for other reasons."

	Yes, with no difficulty	Yes, but with some difficulty	No, I couldn't do this	Don't do it for other reasons
Can you...	1	2	3	4
1. Take care of yourself, that is, eating, dressing, bathing and using the toilet?	1	2	3	4
2. Walk indoors, such as around your house?	1	2	3	4
3. Walk a block or two on the level ground?	1	2	3	4
For some of the rest of these activity questions, there will be more than one activity mentioned, like climb a flight of stairs <u>or</u> walk up a hill. Answer each question according to the one activity you can do <u>best</u> .				
4. Climb a flight of stairs or walk up a hill?	1	2	3	4
5. Run a short distance?	1	2	3	4
6. Do light work around the house like dusting or washing dishes?	1	2	3	4
7. Do moderate work around the house like vacuuming, sweeping the floors, or carrying grocery?	1	2	3	4
8. Do heavy work around the house like scrubbing floors or lifting or moving heavy furniture?	1	2	3	4
9. Do yard work like raking leaves, weeding, or pushing a power mower?	1	2	3	4
10. Have sexual relations?	1	2	3	4
11. Participate in moderate recreational activities like golf, bowling, dancing, doubles tennis, or throwing baseball or football?	1	2	3	4
12. Participate in strenuous sports like swimming, singles tennis, football, basketball or skiing?	1	2	3	4

## ANEXO 4

### Gradação da angina de peito, segundo a Sociedade de Cardiologia Canadense (CCAS)\*

---

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 dois lances de escadas 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.

---

\*Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). *Circulation* 1976; 54: 522-523.

## ANEXO 5

### Estudos anatomopatológicos para demonstrar evidência de neoangiogênese após tratamento com lasers

Investigador principal	Ano	Título	Publicação
Fleischer, KJ	1996	One-month histologic response of transmyocardial laser channels with molecular intervention	<i>Ann Thorac Surg</i> 1996 Oct; 62 (4): 1051-1058.
Krabatsch, T	1996	Histological findings after transmyocardial laser revascularization	<i>J Card Surg</i> 1996 Sep-Oct; 11 (5): 326-331
Fisher, PE	1997	Histologic analysis of transmyocardial channels: comparison of CO2 and holmium: YAG lasers	<i>Ann Thorac Surg</i> 1997 Aug; 64 (2): 466-472.
Kwon, HM	1999	Percutaneous transmyocardial revascularization induces angiogenesis: a histologic and 3-dimensional micro computed tomography study	<i>J Korean Med Sci</i> 1999 Oct; 14 (5): 502-510.
Domkowski, PW	2001	Histological evidence of angiogenesis 9 months after transmyocardial laser revascularization	<i>Circulation</i> 2001; 103: 469-471.

## ANEXO 6

### Teste de Esforço Submáximo de Naughton

<b>Estágio</b>	<b>Tempo (Min.)</b>	<b>Velocidade (mph)</b>	<b>Grau (%)</b>	<b>METs</b>
1	0-2	0	0	1
2	2-4	2	0	2
3	4-6	2	3.5	3
4	6-8	2	7.0	4
5	8-10	2	10.5	5
6	10-12	2	14.0	6
7	12-14	2	17.5	7

Cavell, RM. The exercise treadmill test for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J La state Med Soc* 1995; 147: 197-201.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA-CARDIOLOGIA**

**EFEITOS DA APLICAÇÃO TRANSENDOCÁRDICA DO  
LASER DE HÓLMIO EM  
PACIENTES COM ANGINA REFROTÁRIA**

**JORGE BEJARANO GANDARILLA**

**PORTO ALEGRE**

**2005**